

(51) Int.Cl.  
C 07 D 487/04類別記号  
1 4 6P I  
C 07 D 487/04テ-カ- (参考)  
1 4 6 4 C 0 5 0

審査請求 未請求 請求項の数42 O.L. (全 21 頁)

(21)出願番号 特願2001-144465(P2001-144465)  
 (22)出願日 平成13年5月15日(2001.5.15)  
 (31)優先権主張番号 特願2000-142882(P2000-142882)  
 (32)優先日 平成12年5月16日(2000.5.16)  
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000001029  
 締和蔵磨工業株式会社  
 東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
 (72)発明者 清美 敏幸  
 大阪府堺市高須町一丁目1番53号 締和蔵  
 磨工業株式会社堺研究所内  
 (72)発明者 横木 浩  
 大阪府堺市高須町一丁目1番53号 締和蔵  
 磨工業株式会社堺研究所内  
 (72)発明者 池田 伸一  
 大阪府堺市高須町一丁目1番53号 締和蔵  
 磨工業株式会社堺研究所内

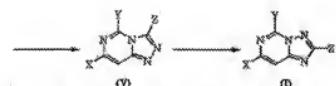
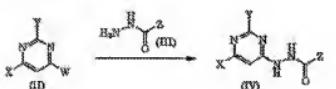
最終頁に続く

(54)【発明の名前】 [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体の製造法

(57)【要約】

【課題】 [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体を  
 安価かつ大量に製造するための製造法およびその製造中  
 間体を提供する。

【解決手段】

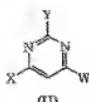


(式中、Xはハロゲン等を表し、Yはハロゲン等を表し、  
 Wはハロゲン等を表し、Zは芳香族複素環基等を表す)  
 式 (II) で表される化合物 (II) を、式 (III) で表される化  
 合物 (III) と反応させ、式 (IV) で表される化  
 合物 (IV) に導き、当該化合物 (IV) を環化させ、式

### 【特許請求の範囲】

[請求項1] 式(11)

卷之三



600

(式中、 $\text{Q}^+$ はハログン、 $\text{OQ}^-$ 式中、 $\text{Q}$ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル基、置換もしくは非置換のアリール基の芳香族誘導基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、 $\text{W}$ はハログン、0または $\text{O}^+$ 式中、 $\text{O}^+$ は前記の $\text{O}$ の定義から水素を除いたものを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、 $\text{R}_1$ を表す。

I) X<sub>1</sub>Q<sub>1</sub>Q<sub>2</sub> (式中、Q<sub>1</sub>は前記と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表すとき、R<sub>1</sub>はハログン<sup>1a</sup>式中、R<sub>1</sub>は前記のQと同義である、置換もしくは非置換の低級アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたはR<sub>1</sub>は<sup>1b</sup>式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なって、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケノール、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールカルキル、置換もしくは非置換の低級アルキノイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表す、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が置換する窒素原子と一緒にになってフタルイミドを形成する。

卷之三



(式中、 $n$ は1～3の整数を表す)で表される基を形成する]を表す。

2) Xがヘログンを表すとき、Yはハログン、 $Q^1$  (式中、 $Q^1$ は前記のQと同義である)、置換低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリルチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリルスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは $R^1R^2$  (式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ前記と同義である)を表す)で表される化合物(II)を、  
(11)

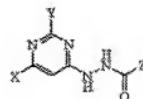
卷之三



937

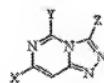
(式中、2は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)で表される化合物(III)と反応させ、式(IV)

1844



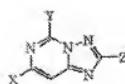
(式中、 $\lambda$ 、 $\gamma$ および $\beta$ はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IV) に導き、当該化合物 (IV) を還化させ、式 (V)

1185

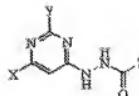


(式中、X、YおよびZはそれぞれ鉄配と同義である)で表される化合物(V)に導き、当該化合物(V)を転位させることを特徴とする式(7)

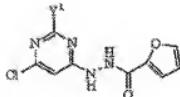
卷之三



1) と反応させ、式 (IV)  
[化1.1]



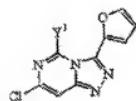
(式中、X、Yおよびnはそれぞれ前記と同様である) で表される化合物 (IV) に導き、次いで当該化合物 (IV) の酸化、転位を一工程で行うことを特徴とする式 (I) 【化12】



1180

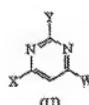
〔式中、Y<sup>1</sup>は塩基またはNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>（式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素または置換もしくは非置換のアルキルを表す）を表す〕で表されるビリミジン誘導体またはその塩。

【請求項3】 式 (Va)



(式中、 $\gamma^1$ は前記と同義である) で表される [1, 2, 4] 1 ト 1) アゾロ [4, 3-] ピリミジン類導体またはその類。

【請求項4】 式(II)



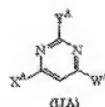
677

(式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物 (II) を、式 (III)



67

(或由、乃は前記と同様である) で表される化合物 (II)



CLASS

置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、 $\text{Y}^{\text{A}}$ はハロゲン、 $\text{Q}^{\text{A}}$ は前記の $\text{Q}^{\text{B}}$ と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 〔式中、 $\text{R}^{\text{A}}$ および $\text{R}^{\text{B}}$ は同一または異なるて、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシン、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールアルカノイル、置換もしくは非置換のアリオイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、 $\text{R}^{\text{A}}$ および $\text{R}^{\text{B}}$ が隣接する窒素原子と一緒にになってフタルイミドまたは、式 (VIIA)

【化1.4】



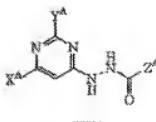
〔式中、 $\text{na}$ は1～3の整数を表す〕で表される基を形成する〕を表し、 $\text{R}^{\text{B}}$ はハロゲン、 $\text{Q}^{\text{B}}$ 〔式中、 $\text{Q}^{\text{B}}$ は前記の $\text{Q}^{\text{A}}$ の定義から水素を除いたものを表す〕、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す。但し $\text{R}^{\text{B}}$ がハロゲンであるときには $\text{R}^{\text{B}}$ は低級アルキルチオではない〕で表される化合物 (IIA) を、式 (IIIA)

【化1.5】



〔式中、 $\text{Z}^{\text{A}}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す〕で表される化合物 (IIIA) と反応させ、式 (IV)

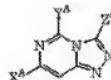
【化1.6】



(IVA)

〔式中、 $\text{X}^{\text{A}}$ 、 $\text{Y}^{\text{A}}$ および $\text{Z}^{\text{A}}$ はそれぞれ前記と同義である〕で表される化合物 (IVA) に導き、当該化合物 (IVA) を環化させ、式 (VA)

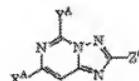
【化1.7】



(VA)

〔式中、 $\text{X}^{\text{A}}$ 、 $\text{Y}^{\text{A}}$ および $\text{Z}^{\text{A}}$ はそれぞれ前記と同義である〕で表される化合物 (VA) に導き、当該化合物 (VA) を環化させることを特徴とする式 (IA)

【化1.8】

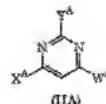


(IA)

〔式中、 $\text{X}^{\text{A}}$ 、 $\text{Y}^{\text{A}}$ および $\text{Z}^{\text{A}}$ はそれぞれ前記と同義である〕で表される〔1,2,4〕トリアゾロ〔1,5-c〕ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項1.1】 式 (IIA)

【化1.9】



(IIA)

〔式中、 $\text{X}^{\text{A}}$ 、 $\text{Y}^{\text{A}}$ および $\text{Z}^{\text{A}}$ はそれぞれ前記と同義である〕で表される化合物 (IIA) を、式 (IIIA)

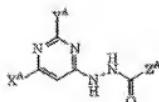
【化2.0】



(IIIA)

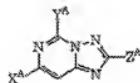
〔式中、 $\text{Z}^{\text{A}}$ は前記と同義である〕で表される化合物 (IIA) と反応させ、式 (IV)

【化2 1】



(IVA)

(式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup>およびZ<sup>A</sup>はそれぞれ前記と同義である)  
で表される化合物 (IVA) に基づき、次いで当該化合物 (IVA) の環化、転位を一工程で行うことを特徴とする式 (IA)  
【化2 2】



(IA)

(式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup>およびZ<sup>A</sup>はそれぞれ前記と同義である)  
で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体  
の製造法。

【請求項1 2】 Z<sup>A</sup>がハロゲンである請求項1 または  
1 1 に記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導  
体の製造法。

【請求項1 3】 Y<sup>A</sup>がハロゲンまたはNR<sup>1A</sup>R<sup>2A</sup> (式中、R<sup>1A</sup>  
およびR<sup>2A</sup>はそれぞれ前記と同義である) である請求  
項1 0 ～ 1 2 のいずれかに記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1,  
5-c] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

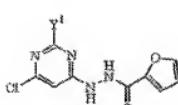
【請求項1 4】 Y<sup>A</sup>がハロゲンである請求項1 0 ～ 1 3  
のいずれかに記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミ  
ジン誘導体の製造法。

【請求項1 5】 Z<sup>A</sup>が置換もしくは非置換の芳香族復素  
環基である請求項1 0 ～ 1 4 のいずれかに記載の [1, 2,  
4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項1 6】 Z<sup>A</sup>がフリルである請求項1 0 ～ 1 4 の  
いずれかに記載の [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジ  
ン誘導体の製造法。

【請求項1 7】 式 (IVa)

【化2 3】

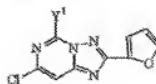


(IVa)

(式中、Y<sup>A</sup>は前記と同義である) で表されるピリミジ  
ン誘導体またはその塩を、脱水結合剤、脱水無水物、酸塩化

物またはルイス酸で処理することを特徴とする式 (Ia)

【化2 4】

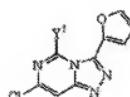


(Ia)

(式中、Y<sup>I</sup>は前記と同義である) で表される [1, 2, 4] ト  
リアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項1 8】 式 (Va)

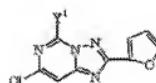
【化2 5】



(Va)

(式中、Y<sup>I</sup>は前記と同義である) で表される [1, 2, 4] ト  
リアゾロ [4, 3-c] ピリミジン誘導体またはその塩を、塩  
基または酸の存在下、処理することを特徴とする式 (I  
a)

【化2 6】

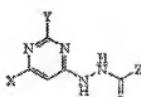


(Ia)

(式中、Y<sup>I</sup>は前記と同義である) で表される [1, 2, 4] ト  
リアゾロ [1, 5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

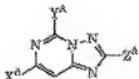
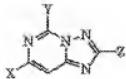
【請求項1 9】 式 (IV)

【化2 7】



(式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>I</sup>およびZ<sup>I</sup>は前記と同義である) で  
表される化合物 (IV) またはその塩を帯酸存在下または  
非存在下、脱水結合剤で処理することを特徴とする式  
(I)

【化2 8】



(式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項20】 脱水縮合剤が五酸化二リンである請求項19に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項21】 溶媒がスルホランである請求項19または20に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項22】 反応温度が100～130°Cである請求項19～21のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項23】 Xがハロゲンである請求項19～22のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項24】 YがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)である請求項19～23のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

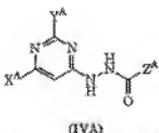
【請求項25】 Zがアミノである請求項19～23のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項26】 Zが置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項19～25のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項27】 Zがフリルである請求項19～25のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項28】 式 (IVa)

【化9】



(IVa)

(式中、X'、Y'およびZ'はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物 (IVa) またはその塩を溶解存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (IA)

【化30】



(式中、X'、Y'およびZ'はそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項29】 脱水縮合剤が五酸化二リンである請求項28に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項30】 溶媒がスルホランである請求項28または29に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項31】 反応温度が100～130°Cである請求項28～30のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項32】 Z'がハロゲンである請求項28～31のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項33】 Y'がNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)である請求項28～32のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

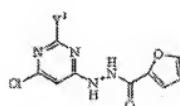
【請求項34】 Y'がアミノである請求項28～32のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項35】 Z'が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項28～34のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項36】 Z'がフリルである請求項28～34のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項37】 式 (IVa)

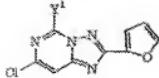
【化31】



(IVa)

(式中、Y'は前記と同義である)で表される化合物 (IVa) またはその塩を溶解存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (Ia)

【化32】



(Ia)

(式中、Y<sup>1</sup>は前記と同義である)で表される[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3-8】 脱水縮合剤が五酸化二リンである請求項 3-7 に記載の[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3-9】 溶媒がスルホランである請求項 3-7 または 3-8 に記載の[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 4-0】 反応温度が100~130°Cである請求項 3-7~3-9 のいずれかに記載の[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 4-1】 Y<sup>1</sup>がNR<sup>1</sup>R<sup>2a</sup> (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2a</sup>はそれぞれ前記と同義である) である請求項 3-7~4-0 のいずれかに記載の[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 4-2】 Y<sup>1</sup>がアミノ基である請求項 3-7~4-0 のいずれかに記載の[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を示し、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、バーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に対する治療または予防に有用な5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造用中間体として有用な[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体を製造する方法及びその製造用中間体に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】 WO98/42711に、5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体が、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、バーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に対する治療または予防に有用な5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造方法が記載されている。WO98/42711には、4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンを出发原料とした5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造方法が記載されている。中でも、5-アミノ-7-クロロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体を経由した5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造方法が記載されている。

【0003】 しかしながら、WO98/42711に記載された製造方法は、その中間体である5-アミノ-7-クロロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の合成に多段階の

工程が必要であり、高価な出発原料を用いているため工業的製造法としては必ずしも満足し得る方法とは言えない。安価な原料化合物から簡便に効率よく、医薬品として有用な5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造中間体である5-アミノ-7-クロロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体、または医薬品として有用な5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体を製造する方法の開発が求められている。

##### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を示し、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、バーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に対する治療または予防に有用な5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造用中間体として有用な[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体を、安価かつ大量に製造するための製造法を提供することを目的とする。

##### 【0005】

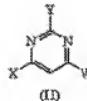
【課題を解決するための手段】 本発明者は、純喫研究の結果、安価な原料化合物から簡便に効率良く、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体を製造する方法を見い出した。本発明で開示される製造方法の中間体は、5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造用中間体として有用である。

【0006】 すなわち本発明は、以下の(1)~(4)2)に関する。

(1) 式 (II)

##### 【0007】

【化32】



【0008】 (式中、Xはハロゲン、Q (式中、Qは水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族環系異基、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)、置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)、Wはハロゲン、R<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup>は前記のQの定義から水素を除いたものを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルキラチオ、置換もしくは非置換のアリールチラチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換





ルまた)は $R^1A^1R^2A^2$ 【式中、 $R^1A^1$ および $R^2A^2$ は同一または異なるって、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の低級アルコキカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、 $R^1A^1$ および $R^2A^2$ が隣接する炭素原子と一塩縫を表すか、式 (VIIA)

【0033】

【化46】



(VIIA)

【0034】(式中、 $nA$ は1～3の整数を表す)で表される基を形成する】を表し、 $Y^A$ はヘロゲン、 $Q^2A^2$ 【式中、 $Q^2A^2$ は前記の $Q^2$ の定義から水素を除いたものを表す】、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す、但し $Y^A$ がヘロゲンであるときには $Y^A$ は低級アルキルチオではない】で表される化合物 (IIA) を、式 (IIIA)

【0035】

【化47】

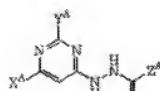


(IIIA)

【0036】(式中、 $Z^A$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族族基を表す)で表される化合物 (IIIA) と反応させ、式 (IV)

【0037】

【化48】

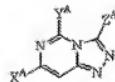


(IV)

【0038】(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$ および $Z^A$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物 (IV) に導き、当該化合物 (IV) を発化させ、式 (VA)

【0039】

【化49】

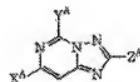


(VA)

【0040】(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$ および $Z^A$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物 (VA) に導き、当該化合物 (VA) を転位させることを特徴とする式 (IA)

【0041】

【化50】



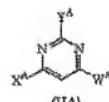
(IA)

【0042】(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$ および $Z^A$ はそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体の製造法。

【11】式 (IIIA)

【0043】

【化51】



(IIA)

【0044】(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$ および $Z^A$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物 (IIA) を、式 (IIIA)

【0045】

【化52】

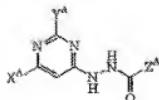


(IIIA)

【0046】(式中、 $Z^A$ は前記と同義である)で表される化合物 (IIIA) と反応させ、式 (IV)

【0047】

【化53】

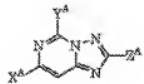


(IVa)

【0048】 (式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup>およびZ<sup>A</sup>はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IVa) に導き、次いで当該化合物 (IVa) の氯化。転位を一工程で行うことを特徴とする式 (Ia)

【0049】

【化54】



(Va)

【0050】 (式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup>およびZ<sup>A</sup>はそれぞれ前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(1.2) X<sup>A</sup>がハログンである第 (10) 項または (1.1) 項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(1.3) Y<sup>A</sup>がハログンまたはNR<sup>1A</sup>R<sup>2A</sup> (式中、R<sup>1A</sup>およびR<sup>2A</sup>はそれぞれ前記と同義である) である第 (10) 項～(12) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(1.4) Z<sup>A</sup>がハログンである第 (10) 項～(13) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

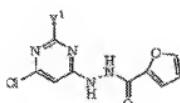
(1.5) Z<sup>A</sup>が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第 (10) 項～(14) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(1.6) Z<sup>A</sup>がフリルである第 (10) 項～(14) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(1.7) 式 (IVa)

【0051】

【化55】



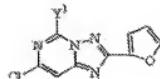
(IVa)

【0052】 (式中、Y<sup>A</sup>は前記と同義である) で表され

るピリミジン誘導体またはその塩を、脱水縮合剤、純無水物、酸塩化物またはルイス酸で処理することを特徴とする式 (Ia)

【0053】

【化56】



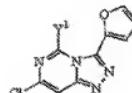
(Ia)

【0054】 (式中、Y<sup>A</sup>は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(1.8) 式 (Va)

【0055】

【化57】

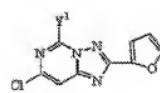


(Ia)

【0056】 (式中、Y<sup>A</sup>は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体またはその塩を、塩基または酸の存在下、処理することを特徴とする式 (Ia)

【0057】

【化58】



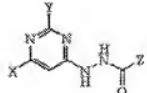
(Ia)

【0058】 (式中、Y<sup>A</sup>は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(1.9) 式 (IV)

【0059】

【化59】

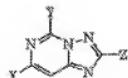


(IV)

【0060】 (式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IV) またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (I)

【0061】

【化60】



【0062】 (式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(20) 脱水縮合剤が五酸化二リンである第 (19) 項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(21) 異構がスルホランである第 (19) 項または(20) 項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(22) 反応温度が100~120°Cである第 (19) 項~(21) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(23) Xがハロゲンである第 (19) 項~(22) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(24) YがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である) である第 (19) 項~(23) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(25) Yがアミノである第 (19) 項~(23) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

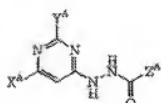
(26) Zが置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第 (19) 項~(25) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(27) Zがフリルである第 (19) 項~(25) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(28) 式 (IVa)

【0063】

【化61】

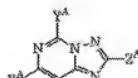


(IVa)

【0064】 (式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup>およびZ<sup>A</sup>はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IVa) またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (Ia)

【0065】

【化62】



(Ia)

【0066】 (式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup>およびZ<sup>A</sup>はそれぞれ前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(29) 脱水縮合剤が五酸化二リンである第 (28) 項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(30) 溶媒がスルホランである第 (28) 項または第 (29) 項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(31) 反応温度が100~130°Cである第 (28) 項~(30) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(32) X<sup>A</sup>がハロゲンである第 (28) 項~(31) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(33) Y<sup>A</sup>がNR<sup>1A</sup>R<sup>2A</sup> (式中、R<sup>1A</sup>およびR<sup>2A</sup>はそれぞれ前記と同義である) である第 (28) 項~(32) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(34) Y<sup>A</sup>がアミノである第 (28) 項~(32) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

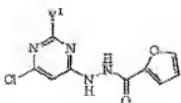
(35) Z<sup>A</sup>が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第 (28) 項~(34) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(36) Z<sup>A</sup>がフリルである第 (28) 項~(34) 項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(37) 式 (IVa)

【0067】

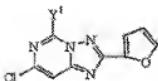
【化63】



(IVa)

【0068】(式中、Y<sup>1</sup>は前記と同義である)で表される化合物(IVa)またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式(Ia)【0069】

【化64】



(Ia)

【0070】(式中、Y<sup>1</sup>は前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(38) 脱水縮合剤が五酸化二リンである第(37)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(39) 滴塩がスルホランである第(37)項または第(38)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(40) 反応温度が100~130°Cである第(37)項~(39)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(41) Y<sup>1</sup>がNR<sup>1</sup>PR<sup>2a</sup> (式中、R<sup>1a</sup>およびR<sup>2a</sup>はそれぞれ前記と同義である)である第(37)項~(40)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(42) Y<sup>1</sup>がアミノ基である第(37)項~(40)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【0071】

【発明の実施の形態】以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)と呼ぶ。化合物(IVa)および化合物(Vc)は化合物(V)に包含されることを意味する。他の式番号で表される化合物についても同様である。化合物(I)~(V)、化合物(IA)~(VA)の各基の定義において、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を包含する。低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイル、低級アルコキカルボニル、トリ低級アルキルシリルのアルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数1~6の、例えばメチル、

エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、オオベンチル、ヘキシル等が挙げられる。またトリ低級アルキルシリルの各低級アルキル部分は、同一であっても異なっていてもよい。

【0072】低級アルケニルとしては、直鎖または分岐状の炭素数2~6の、例えばビニル、アリル、ブチニル、ベンチニル、ヘキセニル等が挙げられる。アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。アリールオホ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アロイルおよびアリールオキシカルボニルにおけるアリール部分は、前記アリールと同義である。

【0073】芳香族族素基としては、フリル、チエニル、ビロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、キノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フララジニル、ブリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル等が挙げられる。

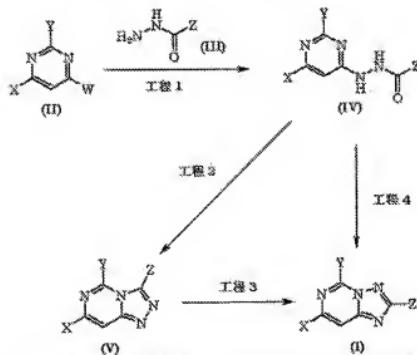
【0074】アルキルとしては炭素数7~20の、例えばベンジル、ナフチルメチルまたはトリフェニルメチル等が挙げられる。置換低級アルコキシ、置換低級アルキルチオ、置換低級アルキルスルフィニル、置換低級アルキルスルホニル、置換アリールチオ、置換アリールスルフィニル、置換アリールオキシカルボニルの置換基としては、同一または異なる置換数1~3の、例えば低級アルキル、ドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールの置換基は後記の置換アリールの置換基と同義である)、低級アルキルアミノ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、シアノ等が挙げられる。置換低級アルコキシ、置換低級アルキルチオ、置換低級アルキルスルフィニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルキルチオ、置換低級アルカノイル、置換低級アルキルチオ、置換アリールチオ、置換アリールスルフィニル、置換アリール、置換芳香族族素基、置換アラルキル、置換低級アルコキカルボニルおよび置換アリールオキシカルボニルの置換基の定義における低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルカノイルチオ、低級アルカノイル、ハロゲンおよびアロイルはそれぞれ前記と同義であり、低級アルカノイルオキシおよび低級アルキルアミノのアルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

【0075】置換アリールの置換基としては、同一また

は異なって置換数1~3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシン、低級アルキルオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルキルアミノ、アミノ、ハログン、ニトロ、シアノ等が挙げられる。置換アリルの定義における低級アルキル、低級アルコキシン、低級アルキルオキシ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルキルアミノおよびヘロゲンはそれぞれ前記と同義である。

【0076】化合物(Ia)および化合物(Ya)の塩としては、塩酸塩、硫酸塩およびブリノン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩およびクエン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。以下、化合物

(I)の製造法について記載する。なお、化合物(Ia)も以下に示す化合物(I)の製造法に準じて製造することができる。



【0078】(式中、X、Y、ZおよびWはそれぞれ前記と同義である)

化合物(Ia)および化合物(III)は市販品として得られるか、もしくは公知の方法(新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応(II)、1221頁(丸善)(1977年)またはそれに準じて得ることができる。

工程1

化合物(II)を、無溶媒もしくは適当な溶媒中、1~10当量好ましくは1~3当量の化合物(III)と、必要に応じて1~20当量の適当な塩基の存在下、通常0~200°Cで5分~4時間反応させることにより化合物(IV)を製造することができる。

【0080】適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリピュアルミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアゼビシクロ[4.5.0]-7-ウニデン(Bu)<sub>2</sub>、ピリジン、N,N-ジメチルホリシン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、

【0077】なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施する方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合には、有機合成化学で常用される方法、たとえば官能基の保護、脱保護の手順[プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、309頁(ウィリー・インターライエンス出版(WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION)、1991年)]、酸化、還元、加水分解等の方法に付すことにより容易に製造を実施することができる。

製造法1

化合物(I)は化合物(II)から次の反応工程に従い製造することができる。

【0078】

【化65】

リチウムジソチルアミド、n-ブチルリチウム等の有機金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。中でも、DBU、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム等が好ましく用いられる。

【0081】適当な溶媒としては、特に限定されないが、例えばベンゼン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、酢酸エチル、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホリムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メタノ

ル、エタノール、プロパンール、ブタノール等が挙げられ、中でも、N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ビロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等が好ましく用いられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

#### 【0082】工程2

工程1で得られる化合物(IV)を、無溶媒もしくは適当な溶媒中、通常0~250°Cで5分~48時間、1当量~100当量の適当な酸無水物または1当量~100当量の適当な脱水剤、又は1当量~100当量の適当な酸塩化物で処理することにより、化合物(V)を製造することができる。このとき、場合によっては1当量~100当量の適当な塩基を存在させることができる。

【0083】適当な酸無水物としては、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等が挙げられ、適当な脱水剤としては五塩化二リン、ポリリン酸、ポリリン酸トリメチルシリルエチル、ポリリン酸エチルエチルエチル等が挙げられる。また、適当な酸塩化物としては、ジエチルリン酸クロリド、ベゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、p-ブロモベンゼンスルホン酸クロリドまたはメタンスルホン酸クロリド等が挙げられる。更に場合によって存在させることのできる適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

【0084】適当な溶媒としては、特に限界されないが、例えばベンタシン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂防族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシリレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、酢酸エチル、ジフェニルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ビロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、トетラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、ブロボノール、ブタノール等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

#### 【0085】工程3

工程2で得られる化合物(V)を、無溶媒もしくは適当な溶媒中、必要なら0.1~100当量の適当な塩基または酸

の存在下、通常0~250°Cで5分~48時間処理することにより、化合物(I)を製造することができる。

【0086】適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の有機金属異端、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

【0087】適当な酸としては、酢酸、プロピオノ酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、硫酸等が挙げられる。適当な溶媒としては、特に限界されないが、例えばベンタシン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂防族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシリレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ビロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、トетラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、ブロボノール、ブタノール等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

#### 【0088】工程4

化合物(I)は、工程1で得られる化合物(IV)から一工程で製造することもできる。

【0089】すなわち、化合物(IV)を1/3~100当量の適当な脱水縮合剤、適当な酸無水物、適当な酸塩化物または適当なルイス酸で、無溶媒もしくは適当な溶媒中、通常0~250°Cで、5分~48時間処理することにより、化合物(V)を半離すことなく化合物(I)を製造することができる。このとき、場合によっては1当量~100当量の適当な塩基を存在させることができる。

【0090】適当な脱水縮合剤としては、五塩化二リン、ポリリン酸、ポリリン酸エチルエチルエチルまたはポリリン酸トリメチルシリルエチル等が挙げられる。適当な酸無水物としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物またはフルオロスルホン酸無水物などが挙げられ、適当な酸塩化物としてはジエチルリン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、p-ブロモベン

ゼンスルホン酸クロリド、p-メトキシベンゼンスルホン酸クロリドまたはメタンスルホン酸クロリド等が挙げられ、適当なルイス酸としては、塩化アルミニウム、四塩化チタン、二塩化スズまたは二塩化鉄等が挙げられる。

【0091】工程4において用いられる適当な脱水縮合剤、適当な酸無水物、適当な酸塩化物または適当なルイス酸の中では適当な脱水縮合剤が好ましく、適当な脱水縮合剤の中では五塩化二リンが好ましい。更に場合によって存在させることのできる適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

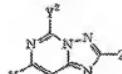
【0092】適当な溶媒としては、特に規定されないが、例えばベンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂防族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-ピマゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、デトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールメチルエーテル、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当な溶媒の中では、スルホランまたは1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが好

ましい。

【0093】化合物(I)においてYがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)である化合物(I-a)は、上記の工程1～4で得られる化合物(I)においてYがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)もしくはヒドロキシでない化合物(I-b)

【0094】

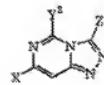
【化66】



【0095】【式中、Y<sup>2</sup>は前記Yの定義からNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)およびヒドロキシでない基を表し、XおよびU2はそれぞれ前記と同義である】または化合物(V-c)

【0096】

【化67】

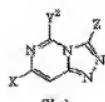
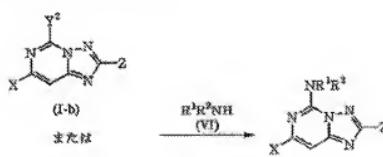


【0097】(式中、Y<sup>2</sup>(V-c)およびU2はそれぞれ前記と同義である)を原料として、下記の工程aによって製造することができる。

工程a

【0098】

【化68】



【0099】(式中、X、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびY<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)

化合物(I-b)または化合物(V-c)を、適当な溶媒中(適当な溶媒としては前記工程1における適当な溶媒と同様の

ものが挙げられる)、必要により1～20当量の適当な塩基(適当な塩基としては前記工程1における適当な塩基と同様のものが挙げられる)の共存下、0～200℃で5分～48時間、1～20当量のR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれ

それ前記と同様である)で説かれる化合物(VI)またはその塩(化合物(VI)の塩としては、化合物(IVa)および化合物(Va)の塩と同様のものが挙げられる)と反応させることで、化合物(I-a)を製造することができる。

[94-99] 化合物 (1-a) は、化合物 (1) において



【0102】(式中、X、Z、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同様であり、Y<sup>1</sup>はハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシを表す)

$\gamma^3$ の定義におけるハロゲンは前記と同義である。 $\gamma^3$ の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキルスルホニル部分は前記の低級アルキルスルホニルと同義である。置換低級アルキルスルホニルオキシの置換基は、置換低級アルキルスルホニルの置換基と同義である。 $\gamma^3$ の定義における置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシのアリールスルホニル部分は前記のアリールスルホニルと同義であり、置換アリールスルホニルの置換基と同義である。

【0103】化合物(I-c)を、公知の方法【例えば、新実験化学講義14 有機化合物の合成と反応(I)、373頁(丸善)(1977年)】またはそれに準じて、ヘログン化またはスルホン酸エスチル化、化合物(I)においてYがヘログン、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシである化合物(I-bb)を製造することができ  
ス

【0104】その後、前記工程a)に準じて、化合物(I-b-b)に化合物(VI)またはその塩を反応させることで、化合物(I-a)を製造することができる。化合物(I)のうち、YがNH<sub>2</sub>である化合物(I-a)は、工程1～4もしくは工程a-bで得られる化合物(I-a)のうちR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が同時に水素ではない化合物を原料にして下記の工程c)の変換を行なうことで、より製造することができる。

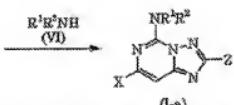
191051 T76

がヒドロキシである化合物(I-c)を原料にして、下記の工程bによって製造することもできる。

工程力

[9108]

1869]



化合物(I-a)のうちR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が同時に水素ではない化合物を用いて、文献記載の方法【プロダクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS), 309頁 (ヴィリー・インダーサイエンス出版 (WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATIONS, 1991年)】またはそれに準じて、化合物(I-a)を

【0106】工程cの原料化合物としては、化合物(I-a)において $R^1$ と $R^2$ が同一または異なって、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリコノイル、置換もしくは非置換のアリル基、置換もしくは非置換のアルキル基、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、 $R^1$ および $R^2$ が陽接する窒素原子上に、 $R^3$ と $R^4$ を置換基として持つ。

101031

48204



【1018】(式中, nは1~3の整数を表す)で表される基を形成する化合物(但し、 $R^1$ と $R^2$ は同時に水素ではない)等が挙げられる。また、化合物(I)、化合物(II)、化合物(IV)において、上記の工芸a、b、cと同様の反応を行い、化合物(I)、化合物(IV)、化合物(V)の変更を施して新たな化合物(I')、化合物(IV')、化合物(V')を確立した。工芸1、工芸2、工芸3

3. 工程4を行い、所望の化合物(I)を製造することもできる。

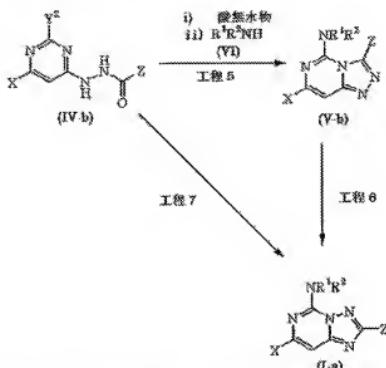
#### 【0109】製造法2

化合物(I)の中でYがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>（式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である）である化合物(I-a)は、上記製造法1による方法の他、工程1で得られる化合物(IV)のう

ち、YがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>（式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である）もしくはヒドロキシでない化合物(IV-b)から、次の反応工程に従い製造することができる。

#### 【0110】

#### 【化7】



【0111】（式中、X、Z、Y<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である）

#### 工程5

化合物(IV-b)を無溶媒もしくは適当な溶媒中、1~10当量の適当な酰無水物で、通常~100°Cで5分~48時間処理した後、1~100当量の化合物(VI)またはその塩と、必要に応じて1~10当量の適当な塩基の存在下、通常~15~100°Cで1分~48時間反応させることにより、化合物(V-b)を製造することができる。

【0112】適当な塩基としては、特に限定されないが、例えばベンタシ、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂防族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、菲酸ニカル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタクスルホン酸等が挙げられる。これらを単独もしくは混合して用いることができる。

【0113】適当な酰無水物としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、メタクスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無

水物等が挙げられる。適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ビリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の無機金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

#### 【0114】工程6

化合物(V-b)を用い、工程3と同様の操作を行うことにより、化合物(I-a)を製造することができる。

【0115】化合物(I-a)は、化合物(IV-b)から一工程で、中間体を単離することなく製造することもできる。

#### 工程7

化合物(IV-b)を適当な溶媒中、1~10当量の適当な酰水素合剤、適当な酰無水物、適当な酰塩基物または適当なルイス酸で、無溶媒もしくは適当な溶媒中、通常~250°C、好ましくは80~250°Cで、5分~48時間処理した後、1~100当量の化合物(VI)またはその塩と、必要に応じて、0.1~10当量の適当な塩基の存在下、通常~15~100°Cで1分~48時間反応させ、その後、必要に応じて、0.1

～10当量の適当な塩基の存在下、0～200°Cで5分～48時間処理することにより化合物(I-a)を製造することができる。

【0116】適当な脱水縮合剤としては、五酸化二リン、ポリリン酸、ポリリン酸エチルエステルまたはポリリン酸トリメチルシリルエステル等が挙げられる。適当な酸無水物としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、メタノンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物またはフルオロスルホン酸無水物などが挙げられ、適当な酸無水化合物としてはジエチルリン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリドまたはメタノンスルホン酸クロリド等が挙げられ、適当なルイス酸としては、塩化アルミニウム、四塩化チタン、二塩化スズまたは二塩化亜鉛等が挙げられる。

【0117】適当な縮縫剤としては、特に限定されないが、例えばベンタノン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系縮縫剤、ベンゼン、トルエン、キシリレン等の芳香族炭化水素系縮縫剤、テトラリン、ジフェニルエーテル、ジフェニルチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ビリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルオルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタノンスルホン酸等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

【0118】1～100当量の化合物(VI)またはその塩と通常15～100°Cで1分～48時間反応させる際に必要に応じて添加される適当な塩基および0～200°Cで5分～48時間処理する際の適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリピチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DEU、ビリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブロトキシド、ナトリウムtert-ブロトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の有機金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基。水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化合物等が挙げられる。

【0119】上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば蒸留、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また

中間体においては、特に単離することなく次の反応に供することも可能である。化合物(Va)の塩または化合物(Va)の塩を取得したいとき、化合物(Va)または化合物(Va)が塩の形で得られる場合にはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には、通常の方法により、すなわち化合物(Va)または化合物(Va)を適当な溶媒に溶解または溶解し、所望の酸を添加して塩を形成させ単離精製すればよい。

【0120】また、化合物(Va)および化合物(Va)ならびにこれらの塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。化合物(Va)および化合物(Va)の中には、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可観な異性体およびそれらの混合物を包含する。

【0121】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限らず限定されるものではない。

### 【0122】

#### 【実施例】実施例1

2-アミノ-6-クロロ-4-(2-(2-フロイルヒドロジノ))ピリミジン【化合物(V-1)】

2-アミノ-4,8-ジクロロピリミジン 500 g (305 mol) をジメチルスルホキシド (DMSO) 2.5 L に溶解させ、攪拌している中に 2-フロイクヒドロジノ (III-1) 475 g (3.77 mol)、カリウム tert-ブロトキシド 710 g (0.33 mol) を添加し、30°Cにて2時間攪拌した。反応終了後に酢酸 362 mL (6.33 mol) を加え、室温にて30分間攪拌した後、水 2.5 L を加え、室温にて2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 2.5 L で洗浄後、減圧乾燥を行うことで化合物(V-1) 741 g (収率79%)を得た。

【0123】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.29 (1H, brs), 8.98 (1H, brs), 7.83 (1H, d, *J* = 0.9 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 6.60 (1H, dd, *J* = 0.9, 3.3 Hz), 6.56 (2H, brs), 5.72 (1H, brs).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) : 166.1, 162.9, 155.9,

157.6, 145.1, 145.8, 114.7, 111.9, 90.2.

MS (SIMS) m/z = 256, 254 (M<sup>+</sup>1). C<sub>9</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> = 2

53.

### 【0124】実施例2

5-アミノ-7-クロロ-3-(フラン-2-イル) [1,2,4] トリアゾロ[4,3-*c*]ピリミジン【化合物(V-1)】

実施例1で得られる化合物(V-1)をトリフルオロ酢酸 40 mL に溶解させ、攪拌している中にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 19.8 mL (118 mmol) を滴下した。8時間間熱蒸流した後、室温にて水 4 mL を加え、冰冷下にて 10 mol/L 水酸化カリウム水溶液 80 mL を攪拌しながら滴下した。更に 10 mol/L 水酸化カリウム水溶液 20 mL を滴下し、反応液のpHを7.1とした。冰冷下3時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水 350 mL で洗浄

後、減圧乾燥を行うことで化合物 (V-1) 8.55 g (収率77%)を得た。

【0125】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.04 (1H, dd, J = 0.8, 1.8 Hz), 7.65 (2H, brs), 7.14 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 0.8, 3.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz)。

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 152.6, 146.1, 145.7, 145.2, 139.5, 136.5, 115.6, 112.2, 95.8.

MS (EI) m/z = 237, 235 (M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O = 235.

#### 【0126】実験例3

5-アミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ビリミジン【化合物 (I-1)】

実験例2で得られる化合物 (V-1) 10.0 g (2.81 mmol) を1-メチル-2-ビロイド 40 mL に溶解させ、80°Cにて1時間搅拌した。反応終了後、室温にて水 300 mL を加え、2時間搅拌した。析出した結晶を濾取し、水 50 mL で洗浄した後、減圧乾燥することで化合物 (I-1) 8.02 g (収率73%)を得た。

【0127】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.44 (3H, brs), 7.95 (1H, dd, J = 0.7, 1.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz), 7.06 (1H, s), 6.73 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz)。

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 157.4, 154.9, 149.2, 147.7, 146.0, 145.6, 113.5, 112.9, 97.3.

MS (EI) m/z = 237, 235 (M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O = 235.

#### 【0128】実験例4

5-アミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-c]ビリミジン【化合物 (I-1)】

五酸化ニリニン 234 mg (791 mmol) とビストリメチルシリルエーテル 336 mL (1.58 mmol)、キシレン100 mL の混合物を90°Cで3時間搅拌した。これに実験例1で得られる化合物 (IV-1) 100 g (3.95 mmol) を1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 500 mL に溶解させた溶液を、90°Cで30分かけて滴下した。反応物を130°Cで3時間搅拌した後、放冷し氷水 2 L 中に注し、室温にて3時間搅拌した。析出した固体を濾取し、得られた固体を水 300 mL で洗浄した後、50°Cで3時間減圧乾燥し、化合物 (I-1) 70.1 g (収率76%)を得た。

#### 【0129】実験例5

4,6-ジクロロ-4-(2-(2-フロイリヒドラジノ))ビリミジン【化合物 (IV-2)】

2,4,6-トリクロロビリミジン 100 g (545 mmol) をN,N-ジメチルアセトアミド500 mL に溶解させ搅拌している中に、2-フロイクヒドラジド (III-1) 140 g (1.11 mol) を添加し、室温にて4時間搅拌した。反応終了後に水 2 Lを1時間かけて滴下し、室温にて2時間搅拌した。析出した結晶を濾取し、水 500 mL で洗浄後、減圧乾燥を行うことで化合物 (IV-2) 128 g (収率81%)を得た。

【0130】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.71 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 7.92 (1H, m), 7.27 (1H,

m), 5.68 (1H, m), 6.65 (1H, brs).

MS (EI) m/z = 276, 274, 272 (M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 272.

#### 【0131】実験例6

5,7-ジクロロ-3-(フラン-2-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-c]ビリミジン【化合物 (V-2)】

トルエン 10 mL にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.92 mL (5.5 mmol) を加え搅拌している中に、実験例5で得られる化合物 (IV-2) 1.00 g (3.66 mmol) を添加し、70°Cにて3時間搅拌した。冰冷下にて酢酸エチル 10 mL、水 10 mL を加えて分液を行い、有機層を減圧濃縮した。濃縮溶液をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 4:1→3:1→2:1) で精製し、化合物 (V-2) 550 mg (収率55%)を得た。

【0132】<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.73 (1H, d, J = 0.7, 1.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 151.9, 145.5, 144.4, 138.4, 137.9, 136.0, 117.2, 112.0, 108.5.

MS (EI) m/z = 258, 256, 254 (M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O = 254.

#### 【0133】実験例7

5-アミノ-7-クロロ-3-(フラン-2-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-c]ビリミジン【化合物 (V-1)】

トルエン 10 mL にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.92 mL (5.5 mmol) を加え搅拌している中に実験例5で得られる化合物 (IV-2) 1.00 g (3.66 mmol) を添加し、70°Cにて3時間搅拌した。冰冷下にて 2 mol/L のアソモニア/メタノール溶液 9.20 mL (1.84 mmol) を1時間かけて滴下した後、水 10 mL を加え室温にて3時間搅拌した。析出した結晶を濾取し、水 3 mL で洗浄後、減圧乾燥を行い、化合物 (V-1) 303 mg (収率35%)を得た。

#### 【0134】実験例8

5-ベンジルアミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-c]ビリミジン【化合物 (V-3)】

トルエン 10 mL にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.92 mL (5.5 mmol) を加え搅拌している中に実験例5で得られる化合物 (IV-2) 1.00 g (3.66 mmol) を添加し、70°Cにて3時間搅拌した。冰冷下にてベンジルアミン 2.00 mL (18.3 mmol) を1時間かけて滴下した後、水 10 mL を加え室温にて1時間搅拌した。分液を行い、有機層を水 500 mL で洗浄した後、減圧濃縮を行った。濃縮溶液をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 10:1→6:1→2:1→1:1) で精製し、化合物 (V-3) 943 mg (収率79%)を得た。

【0135】<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.95 (1H, dd, J = 0.7, 1.8 Hz), 7.36-7.28 (6H, m), 7.18 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz), 4.64 (2H, brs).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 152.4, 145.9, 145.4,

143.8, 159.5, 157.3, 136.5, 128.4 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 115.6, 112.2, 96.3, 45.2.

MS (EI)  $m/z$  = 327, 325 (M $^+$ ),  $C_{16}H_{12}^{35}ClN_2O$  = 325.

#### 【0136】実験例9

5-ベンジルアミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン【化合物 (I-2)】

実験例8で得られる化合物 (V-3) 48 mg (0.15 mmol) をトルエン 0.50 mL に溶解させ、DEU 0.020 mL (0.15 mmol) を添加し、60°Cにて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、濃縮残液をメタノール 1.0 mL に溶解させた後、水 1.0 mL を加え氷冷下にて1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 1.0 mL で洗浄後、減圧乾燥を行うことで化合物 (I-2) 33 mg (収率69%)を得た。

【0137】 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.30 (1H, t,  $J$  = 6.3 Hz), 7.93 (1H, dd,  $J$  = 0.7, 1.7 Hz), 7.41-7.21 (5H, m), 7.20 (1H, dd,  $J$  = 0.7, 3.3 Hz), 7.08 (1H, s), 6.71 (1H, dd,  $J$  = 1.7, 3.3 Hz), 4.67 (2H, d,  $J$  = 6.3 Hz).

$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 156.8, 154.1, 148.2, 145.5, 145.4, 145.2, 136.3, 128.3 (2C), 127.4 (2C), 127.0, 112.7, 112.1, 96.9, 44.0.

MS (EI)  $m/z$  = 327, 325 (M $^+$ ),  $C_{16}H_{12}^{35}ClN_2O$  = 325.

#### 【0138】実験例10

5-ベンジルアミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン【化合物 (I-2)】

トルエン 1.0 L にリチウムチメタンスルホン酸無水物 92.0 mL (547 mmol) を加え50°Cにて攪拌している中に実験例5で得られる化合物 (IV-2) 100 g (366mmol) を添加し、70°Cにて5時間攪拌した。冰浴下にてベンジルアミン 200 mL (1.83 mol) を1時間かけて滴下した後、水 1 L を加え直温にて1時間攪拌した。分液を行い、有機層を水 500 mL で洗浄した。有機層をDEU 33.0 mL (221 mmol) を添加し、60°Cにて4時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。濃縮残液をエタノール 500 mL に溶解させ、水 300 mL を加えて氷冷下にて3時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール 300 mL で洗浄

後、減圧乾燥を行うことで化合物 (I-2) 83.5 g (収率69%)を得た。

#### 【0139】実験例11

5-アミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン【化合物 (I-1)】

ボリリン酸 5.0 mL に実験例9または10で得られる化合物 (I-2) 1.00 g (3.07mmol) を加え、30°Cにて5時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水 5 mL で洗浄した。固体をトルエン 10mL に懸濁させ、60°Cにて1時間攪拌した。懸濁液を室温まで放冷した後、固体を濾取し、トルエン 2 mL で洗浄後、減圧乾燥を行うことで、化合物 (I-1) 520 mg (収率67%)を得た。

#### 【0140】実験例12

5-アミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン【化合物 (I-1)】

1-Lナスフラスコにスルホラン 500 mL を加え、約50°Cで攪拌しながら、五酸化ビリジン 123 g (493 mmol) を加え、五酸化ビリジン/スルホラン懸濁液を調製した。

【0141】10 Lナスフラスコに、実験例1で得られる化合物 (IV-1) 100 g (394 mmol) とスルホラン 1000 mL を加え120°Cに加熱し、化合物 (I-1) を溶解させた。これに、上記の五酸化ビリジン/スルホラン懸濁液(約50°Cに加温して使用)をゆっくり添加した後、120~130°Cで2時間攪拌した。反応溶液を50°Cになるまで放冷し、水 50mLをゆっくり滴下した。次いで、水 3150 mL を加え、蓄積で約2時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水 40 mL で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥することにより、化合物 (I-1) 78.2 g (収率84%)を得た。

#### 【0142】

【発明の効果】本発明により、アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を示し、アデノシン $A_{2A}$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、ペーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に対する治療または予防に有用な[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体の製造中間体を、安価かつ大量に製造するための製造法が提供される。

フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 公二  
大阪府堺市高須町一丁目1番93号 極和醸  
酵工業株式会社堺研究所内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF01  
GG02 GG04 HH02

## MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):

(19)【発行国】  
日本国特許庁 (JP)

(19)[ISSUING COUNTRY]  
Japanese Patent Office (JP)

(12)【公報種別】  
公開特許公報 (A)

Laid-open (Kokai) patent application number  
(A)

(11)【公開番号】  
特開2002-37787 (P  
2002-37787A)

(11)[UNEXAMINED PATENT NUMBER]  
Unexamined Japanese Patent 2002-37787  
(P2002-37787A)

(43)【公開日】  
平成14年2月6日 (2002.  
2. 6)

(43)[DATE OF FIRST PUBLICATION]  
February 6th, Heisei 14 (2002.2.6)

(54)【発明の名称】  
〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1,  
5-c〕ビリミジン誘導体の製  
造法

(54)[TITLE]  
The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo  
[1,5-c] pyrimidine derivative

(51)【国際特許分類第7版】  
C07D487/04 146

(51)[IPC]  
C07D487/04 146

【F1】  
C07D487/04 146

【F1】  
C07D487/04 146

【審査請求】  
未請求

【EXAMINATION REQUEST】  
UNREQUESTED

【請求項の数】 42

【NUMBER OF CLAIMS】 42

【出願形態】 OL

【Application form】 OL

【全頁数】 21

【NUMBER OF PAGES】 21

(21)【出願番号】  
特願2001-144465  
(P2001-144465)

(21)[APPLICATION NUMBER]  
Application for patent 2001-144465 (P2  
001-144465)

## (22)【出願日】

平成13年5月15日 (2001.5.15)  
May 15th, Heisei 13 (2001.5.15)

## (22)[DATE OF FILING]

May 15th, Heisei 13 (2001.5.15)

## (31)【優先権主張番号】

特願2000-142882  
(P2000-142882)

## (31)[PRIORITY FILING NUMBER]

Application for patent 2000-142882 (P2  
000-142882)

## (32)【優先日】

平成12年5月16日 (2000.5.16)

## (32)[DATE OF EARLIEST CLAIMED PRIORITY]

May 16th, Heisei 12 (2000.5.16)

## (33)【優先権主張国】

日本 (JP)

## (33)[COUNTRY OF EARLIEST PRIORITY]

Japan (JP)

## (71)【出願人】

## (71)[PATENTEE/ASSIGNEE]

## 【識別番号】

000001029

## [ID CODE]

000001029

## 【氏名又は名称】

協和醸酵工業株式会社

Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. K.K.

## 【住所又は居所】

東京都千代田区大手町1丁目6  
番1号

## [ADDRESS]

## (72)【発明者】

## (72)[INVENTOR]

## 【氏名】 深美 敏幸

Toshiyuki Aitsumi

## 【住所又は居所】

大阪府堺市高須町一丁目1番5  
3号 協和醸酵工業株式会社堺  
研究所内

## [ADDRESS]

## (72)【発明者】

## (72)[INVENTOR]

## 【氏名】 積木 浩

Hiroshi Tsumiki

## 【住所又は居所】

大阪府堺市高須町一丁目1番5  
3号 協和醸酵工業株式会社堺  
研究所内

## [ADDRESS]

(72)【発明者】 (72)[INVENTOR]

【氏名】 池田 俊一

Shunichi Ikeda

## 【住所又は居所】

大阪府堺市高須町一丁目1番5  
3号 協和醸酵工業株式会社堺  
研究所内

## [ADDRESS]

(72)【発明者】 (72)[INVENTOR]

【氏名】 鈴木 公二

Koji Suzuki

## 【住所又は居所】

大阪府堺市高須町一丁目1番5  
3号 協和醸酵工業株式会社堺  
研究所内

## [ADDRESS]

Osaka Prefecture Sakai-city Quantity 〃-  
cho 1-1-53  
The Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. K.K. ご紹介  
統一

## 【テーマコード(参考)】

4C050

## [Theme code (reference)]

4C050

## 【Fターム(参考)】

4C050 AA01 BB06 CC08 EE04  
FF01 GG02 GG04 HH02

## [F term (reference)]

4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF01 GG02  
GG04 HH02

## (57)【要約】

## (57)[SUMMARY]

## 【課題】

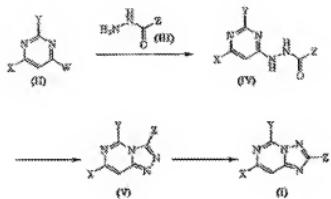
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を安価かつ大量に製造するための製造法およびその製造中間体を提供する。

## [SUBJECT]

The manufacturing method for producing a [1,2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative cheaply and in large quantities and, the intermediate for production are provided.

## 【解決手段】

## [SOLUTION]



(式中、X はハロゲン等を表し、Y はハロゲン等を表し、W はハロゲン等を表し、Z は芳香族複素環基等を表す)  
 式 (II) で表される化合物 (II) を、式 (III) で表される化合物 (III) と反応させ、式 (IV) で表される化合物 (IV) に導き、当該化合物 (IV) を環化させ、式 (V) で表される化合物 (V) に導き、当該化合物 (V) を転位させることを特徴とする式 (I) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*c*]ピリミジン誘導体の製造法。

(X expressing halogen etc. in the formula.  
 Y shows halogen etc.  
 W shows halogen etc.  
 Z shows an aromatic heterocyclic group etc.)  
 The compound (II) expressed with a formula (II) is made to react with the compound (III) expressed with a formula (III).  
 It guides to the compound (IV) expressed with a formula (IV), and a compound (IV) is made to cyclize.  
 It guides to the compound (V) expressed with a formula (V), and a compound (V) is made to rearrange.  
 The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-*c*] pyrimidine derivative expressed with the formula (I) characterized by the above-mentioned.

## 【特許請求の範囲】

## 【CLAIMS】

【請求項 1】 式 (II)

【CLAIM 1】 Formula (II)

【化 1】

【COMPOUND 1】



{式中、X はハロゲン、OQ (式中、Q は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、W はハロゲン、OQ<sup>2</sup> (式中、Q<sup>2</sup> は前記の Q の定義から水素を除いたものを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、

1) X が OQ (式中、Q は前記と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級

{in the formula, X is halogen and OQ (in the formula, Q is hydrogen, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, (un)substituted aromatic heterocyclic group, (un)substituted alkyl sulfonyl or (un)substituted aryl sulfonyl), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl sulfonyl. W is halogen, OQ<sup>2</sup> (in the formula, Q<sup>2</sup> shows the thing removing hydrogen from the definition of above-mentioned Q), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl sulfonyl. 1) X is OQ (in the formula, Q is a same meaning as the above mentioning), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, and (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl sulfonyl. At that time, Y is halogen and OQ<sup>1</sup> (in the formula, Q<sup>1</sup> is the same as above-mentioned Q), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, (un)substituted aryl sulfonyl or NR1 R2 [in the formula, R1 and R2 are the same or different and are hydrogen, hydroxy, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted lower alkoxy, (un)substituted lower alkenyl, (un)substituted lower alkanoyl, (un)substituted aryl, (un)substituted aralkyl, (un)substituted lower alkoxy carbonyl, (un)substituted aryloxy carbonyl or a tri lower alkyl silyl. R1 and R2 become together with a adjacent nitrogen atom, and form phthalimide, or form

アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表すとき、Yはハロゲン、OQ<sup>1</sup> (式中、Q<sup>1</sup>は前記のQと同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたはNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになってフタルイミドまたは、式 (VII)

【化2】

[COMPOUND 2]



(式中、n は 1 ～ 3 の整数を表す) で表される基を形成する] を表し、

2) X がハロゲンを表すとき、Y はハログン、OQ<sup>1</sup> (式中、Q<sup>1</sup> は前記の Q と同義である)、置換低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) を表す} で表される化合物 (II) を、式 (III)

[化3]

[COMPOUND 3]



(III)

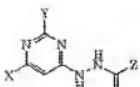
(式中、Z は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物 (III) と反応させ、式 (IV)

(In the formula, n expresses the integer of 1-3).  
2) When X shows halogen, Y is halogen OQ<sup>1</sup> (Q<sup>1</sup> is the same as above-mentioned Q in the formula), a substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, (un)substituted aryl sulfonyl, or the compound (II) expressed NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (In the formula, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are respectively same meaning as the above mentionings)) is made to react with the compound (III) expressed with Formula (III)

[化4]

[COMPOUND 4]

(In the formula, Z expresses (un)substituted aryl or (un)substituted aromatic heterocyclic group). It guides to the compound (IV) expressed with formula (IV)



(IV)

(式中、X、YおよびZはそれ  
ぞれ前記と同義である)で表さ  
れる化合物(IV)に導き、当該  
化合物(IV)を環化させ、式(V)

【化5】

(In the formula, X, Y, and Z are respectively  
same meaning as the above mentionings), and  
a compound (IV) is made to cyclize.  
It guides to the compound (V) expressed with  
formula (V)

[COMPOUND 5]



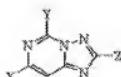
(V)

(式中、X、YおよびZはそれ  
ぞれ前記と同義である)で表さ  
れる化合物(V)に導き、当該  
化合物(V)を転位させること  
を特徴とする式(I)

【化6】

(In the formula, X, Y, and Z are respectively  
same meaning as the above mentionings), and  
a compound (V) is made to rearrange.  
The manufacturing method of the [1, 2, 4]  
triazolo[1,5-c] pyrimidine derivative expressed  
with the formula(I) characterized by the above-  
mentioned

[COMPOUND 6]



(I)

(式中、X、YおよびZはそれ  
ぞれ前記と同義である)で表さ  
れる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ビ  
リミジン誘導体の製造法。

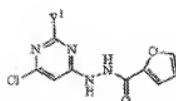
(In the formula, X, Y, and Z are respectively  
same meaning as the above mentionings)  
characterized by the above-mentioned.

【請求項 2】  
式 (IVa)

**[CLAIM 2]**  
The pyrimidine derivative or the its salt shown  
with formula (IVa)

【化7】

【COMPOUND 7】



(IVa)

【式中、Y'は塩素または  
NR<sup>1a</sup>R<sup>2a</sup> (式中、R<sup>1a</sup>およびR<sup>2a</sup>  
は同一または異なって、水素ま  
たは置換もしくは非置換のアラ  
ルキルを表す)を表す】で表さ  
れるビリミジン誘導体またはそ  
の塩。

[In the formula, Y1 is chlorine or NR1aR2a  
(in the formula, R1a and R2a are the same or  
different, and show hydrogen or (un)substituted  
aralkyl).]

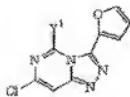
】  
the pyrimidine derivative or the its salt shown  
with.

【請求項 3】  
式 (Va)

**[CLAIM 3]**  
The [1, 2, 4] triazolo [4,3-c] pyrimidine derivative  
or the its salt shown with formula (Va)

【化8】

【COMPOUND 8】



(VIIa)

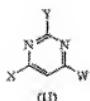
(式中、Y<sup>1</sup>は前記と同義である (In the formula, Y<sup>1</sup> is a same meaning as the above mentioning) で表される[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン誘導体またはその塩。

【請求項4】  
 式 (II)

**[CLAIM 4]**  
 The compound (II) expressed with formula(II)

【化9】

**[COMPOUND 9]**



(II)

(式中、X、YおよびWはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物 (II) を、式 (III) と、式 (III)

(In the formula, X, Y, and W are respectively same meaning as the above mentionings), is made to react with the compound (III) shown with formula (III)

【化10】

**[COMPOUND 10]**



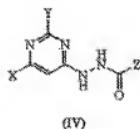
(III)

(式中、Zは前記と同義である) (In the formula, Z is a same meaning as the above mentioning)  
 で表される化合物 (III) と反応させ、式 (IV)

It guides to the compound (IV) expressed with formula (IV)

[化1.1]

[COMPOUND 11]



(IV)

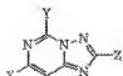
(式中、X、Y および Z はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IV) に導き、次いで当該化合物 (IV) の環化、転位を一工程で行うことを特徴とする式 (I)

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings). Subsequently cyclization and rearrangement of the compound (IV) are performed in one process.

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula(I) characterized by the above-mentioned

[化1.2]

[COMPOUND 12]



(b)

(式中、X、YおよびZはそれ  
ぞれ前記と同義である)で表さ  
れる[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピ  
リミジン誘導体の製造法。

## 【請求項5】

Xがハロゲンである請求項1ま  
たは4に記載の[1,2,4]トリアゾ  
ロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製  
造法。

(In the formula, X, Y, and Z are respectively  
same meaning as the above mentionings).

## [CLAIM 5]

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the Claims 1-4 whose X is halogen.

## 【請求項6】

YがハロゲンまたはNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式  
中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前  
記と同義である)である請求項  
1、4または5に記載の[1,2,4]ト  
リアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘  
導体の製造法。

## [CLAIM 6]

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claims 1, 4, or 5, wherein y is halogen or NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup> (In the formula, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are respectively same meaning as the above mentionings).

## 【請求項7】

Wがハロゲンである請求項1、  
4～6のいずれかに記載の  
[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミ  
ジン誘導体の製造法。

## [CLAIM 7]

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 1, 4-6, wherein W is halogen.

## 【請求項8】

Zが置換もしくは非置換の芳香  
族複素環基である請求項1、4  
～7のいずれかに記載の[1,2,4]ト  
リアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘  
導体の製造法。

## [CLAIM 8]

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 1, 4-7, wherein Z is (un)substituted aromatic heterocyclic group.

## 【請求項9】

Zがフリルである請求項1、4

## [CLAIM 9]

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 1,

~7のいずれかに記載の[1.2.4] 4,7 wherein Z is a furyl.

## トリアゾロ[1,5-c]ビリミジン誘導体の製造法。

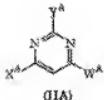
### 【請求項301】

式 (11A)

[卷之三]

[CLAIM 10]

The compound (IIA) expressed with formula (IIA)



[式中、 $X^A$ はハロゲン、 $QQ^A$ （式中、 $Q^A$ ）は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族族素環基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す]、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、 $Y^A$ はハロゲン、 $QQ^A$ （式中、 $Q^A$ は前記の $Q^A$ と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニル。

(in the formula,  $XA$  is halogen and  $OQA$  (in the formula,  $QA$  is hydrogen, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, (un)substituted aromatic heterocyclic group, (un)substituted alkyl sulfonyl or (un)substituted aryl sulfonyl), (IIA) (un)substituted lower alkythio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl sulfonyl.  $YA$  is halogen,  $OQ1A$  (in the formula,  $Q1A$  is the same as the above-mentioned  $QA$ ), (un)substituted lower alkythio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, (un)substituted aryl sulfonyl or  $NR1AR2A$  (in the formula,  $R1A$  and  $R2A$  are the same or different, and are hydrogen, hydroxy, and (un)substituted lower alkyl, (un)substituted lower alkoxy, (un)substituted lower alkenyl, (un)substituted lower alkanoyl, (un)substituted aryl, (un)substituted aralkyl, (un)substituted lower alkoxy carbonyl, (un)substituted aryloxy carbonyl or a tri lower alkyl silyl).  $R1A$  and  $R2A$  become together with a adjacent

アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは NR<sup>1A</sup>R<sup>2A</sup> [式中、R<sup>1A</sup> および R<sup>2A</sup> は同一または異なる、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、R<sup>1A</sup> および R<sup>2A</sup> が隣接する窒素原子と一緒にになってフタルイミドまたは、式 (VIIA)

【化14】

[COMPOUND 14]



(式中、na は 1 ~ 3 の整数を表す) で表される基を形成する] を表し、WA はハロゲン、OQ<sup>2A</sup> (式中、Q<sup>2A</sup> は前記の Q<sup>A</sup> の定義から水素を除いたものを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ。置換もしくは

(In the formula, a n expresses the integer of 1-3). WAs are halogen and OQ<sup>2A</sup>

(Q<sup>2A</sup>, in the formula, expresses the thing excluding hydrogen from the definition of above-mentioned Q<sup>A</sup>), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl

非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す、但し  $X^A$  がハロゲンであるときには  $Y^A$  は低級アルキルチオではない] で表される化合物 (IIA) を、式 (IIIA)

[化15]

[COMPOUND 15]



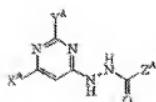
(IIIA)

(式中、 $Z^A$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物 (IIIA) と反応させ、式 (IVB)

(In the formula,  $ZA$  expresses (un)substituted aryl or (un)substituted aromatic heterocyclic group). It guides to the compound (IVB) expressed with formula (IVB)

[化16]

[COMPOUND 16]



(IVB)

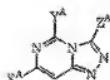
(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$  および  $Z^A$  はそれぞれ前記と同義である) で表

(In the formula,  $XA$ ,  $YA$ , and  $ZA$  are respectively same meaning as the above mentionings). A

される化合物 (IVA) に導き、当該化合物 (IVA) を環化させ、式 (VA) (In the formula, compound (IVA) is made to cyclize. It guides to the compound (VA) expressed with formula (VA))

## [化17]

## [COMPOUND 17]



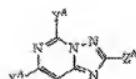
(VA)

(式中、XA、YA および ZA はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (VA) に導き、当該化合物 (VA) を転位させることを特徴とする式 (IA)

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings). A compound (VA) is made to rearrange. The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula characterized by the above-mentioned (IA)

## [化18]

## [COMPOUND 18]



(IA)

(式中、XA、YA および ZA はそれぞれ前記と同義である) で表される [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings) Characterized by the above-mentioned.

## [請求項11]

式 (IIA)

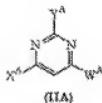
## [CLAIM 11]

The compound (IIA) expressed with formula

(IIA)

[化 19]

[COMPOUND 19]



(式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup> および Z<sup>A</sup> はそ  
れぞれ前記と同義である) で表  
される化合物 (IIA) を、式 (IIIA)

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively  
same meaning as the above mentionings) is  
made to react with the compound (IIIA)  
expressed with Formula (IIIA)

[化 20]

[COMPOUND 20]



(IIIA)

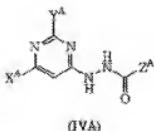
(式中、Z<sup>A</sup> は前記と同義であ  
る) で表される化合物 (IIIA) と  
反応させ、式 (IVA)

(In the formula, ZA is a same meaning as the  
above mentioning)

It guides to the compound (IVA) expressed with  
formula (IVA)

[化 21]

[COMPOUND 21]



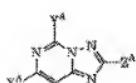
(式中、XA、YAおよびZAはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(IVA)に導き、次いで当該化合物(IVA)の環化、転位を一工程で行うことを特徴とする式(IA)

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings). Subsequently cyclization and rearrangement of the compound (IVA) are performed by one process.

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (IA)

**[化22]**

**[COMPOUND 22]**



(IA)

(式中、XA、YAおよびZAはそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings) characterized by the above-mentioned.

**[請求項12]**  
 X<sup>A</sup>がハロゲンである請求項10または11に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 12]**  
 The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claims 10 or 11 wherein XA is halogen.

**[請求項13]**  
 Y<sup>A</sup>がハロゲンまたはNR<sup>1A</sup>R<sup>2A</sup>(式中、R<sup>1A</sup>およびR<sup>2A</sup>はそれぞ

**[CLAIM 13]**  
 The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo 1,5-, 2,4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claims 10-12, wherein YA is halogen or

れ前記と同義である)である請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の [1,2,4] トリアゾロ [1,5-2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

## 【請求項 14】

W<sup>A</sup> がハロゲンである請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

## NR1AR2A

(In the formula, R1A and R2A are respectively same meaning as the above mentionings).

## 【請求項 15】

Z<sup>A</sup> が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

## 【CLAIM 14】

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 10-13, wherein WA is halogen.

## 【請求項 16】

Z<sup>A</sup> がフリルである請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン誘導体の製造法。

## 【CLAIM 15】

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claims 10-14, wherein ZA is (un)substituted aromatic heterocyclic group.

## 【請求項 17】

式 (IVa)

## 【CLAIM 16】

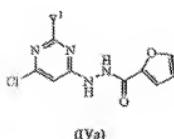
The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 10-14, wherein ZA is furyl.

## 【化 23】

## 【CLAIM 17】

The pyrimidine derivative or the its salt expressed with formula (IVa)

## 【COMPOUND 23】



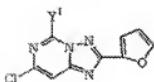
(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である (In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning) で表されるピリミジン誘導体

体またはその塩を、脱水縮合剤、酸無水物、酸塩化物またはルイズ酸で処理することを特徴とする式 (Ia)

Is processed by the dehydration agent, the acid anhydride, acid chloride, or the Lewis' acid. The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (Ia) characterized by the above-mentioned

## 【化24】

## [COMPOUND 24]



(Ia)

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

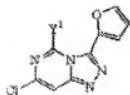
(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning) characterized by the above-mentioned.

【請求項18】  
式 (Va)

[CLAIM 18]  
The [1, 2, 4] triazolo [4,3-c] pyrimidine derivative or the its salt shown with formula (Va)

## 【化25】

## [COMPOUND 25]



(Va)

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン誘導体の製造法。

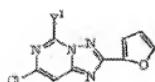
□ [4,3-c]ピリミジン誘導体またはその塩を、塩基または酸の存在下、処理することを特徴とする式 (Ia)

Is treated in the presence of a base or an acid.

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (Ia) characterized by the above-mentioned

## 【化26】

## [COMPOUND 26]



(Ia)

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning)

Characterized by the above-mentioned.

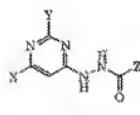
【請求項19】  
式 (IV)

## [CLAIM 19]

The compound (IV) or the its salt expressed with formula (IV)

## 【化27】

## [COMPOUND 27]



(IV)

(式中、X、Y および Z はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IV) またはその塩

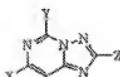
(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings) is processed by the dehydration agent in the presence or absence of solvent.

を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (I)

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula(I) characterized by the above-mentioned

## 【化28】

## [COMPOUND 28]



(I)

(式中、X、Y および Z はそれぞれ前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings) characterized by the above-mentioned.

## 【請求項 20】

脱水縮合剤が五酸化二リンである請求項 19 に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

## [CLAIM 20]

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claim 19, wherein dehydration agent is diphosphorus pentoxide.

## 【請求項 21】

溶媒がスルホランである請求項 19 または 20 に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

## [CLAIM 21]

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claims 19 or 20, wherein solvent is sulfolane.

## 【請求項 22】

反応温度が 100~130°C である請求項 19 ~ 21 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

## [CLAIM 22]

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 19-21, wherein reaction temperature is 100-130 degree C.

## 【請求項 23】

X がハロゲンである請求項 19 ~ 22 のいずれかに記載の

## [CLAIM 23]

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。 19-22, wherein X is halogen.

**[請求項24]**

YがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>（式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である）である請求項19～23のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 24]**

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 19-23, wherein y is NR<sup>1</sup> R<sup>2</sup> (In the formula, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are respectively same meaning as the above mentionings).

**[請求項25]**

Yがアミノである請求項19～23のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 25]**

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 19-23, wherein Y is amino.

**[請求項26]**

Zが置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項19～25のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 26]**

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 19-25, wherein Z is (un)substituted aromatic heterocyclic group.

**[請求項27]**

Zがフルルである請求項19～25のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 27]**

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 19-25, wherein Z is furyl.

**[請求項28]**

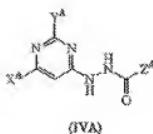
式 (IVA)

**[CLAIM 28]**

The compound (IVA) or the its salt expressed with formula (IVA)

**[化29]**

**[COMPOUND 29]**

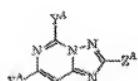


(式中、XA、YAおよびZAはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(IV A)またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式(IA)

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings) is processed by the dehydration agent in the presence or absence of solvent.  
The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (IA) characterized by the above-mentioned

## 【化30】

## [COMPOUND 30]



(IA)

(式中、XA、YAおよびZAはそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings) characterized by the above-mentioned.

【請求項29】  
脱水縮合剤が五酸化二リンである請求項28に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【CLAIM 29】  
The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claim 28 whose dehydration agent is diphosphorus pentoxide.

【請求項30】  
溶媒がスルホランである請求項28または29に記載の[1,2,4]

【CLAIM 30】  
The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claims 28 or 29 whose solvent are a sulfolane.

トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3 1】

反応温度が 100~130°C である  
請求項 2 8~3 0 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3 2】

$X^A$  がハログンである請求項 2 8~3 1 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3 3】

$Y^A$  が  $NR^{1A}R^{2A}$  (式中、 $R^{1A}$  および  $R^{2A}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 2 8~3 2 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3 4】

$Y^A$  がアミノである請求項 2 8~3 2 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3 5】

$Z^A$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項 2 8~3 4 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項 3 6】

$Z^A$  がフリルである請求項 2 8~3 4 のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

【CLAIM 31】

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 28-30 whose reaction temperature is 100-130 degree C.

【CLAIM 32】

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 28-31 whose XAs are halogen.

【CLAIM 33】

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 28-32, wherein YA is NR1AR2A

(In the formula, R1A and R2A are respectively same meaning as the above mentionings).

【CLAIM 34】

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 28-32 whose YAs are an amino.

【CLAIM 35】

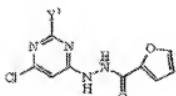
The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 28-34 whose ZAs are (un)substituted aromatic heterocyclic group.

【CLAIM 36】

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 28-34 whose ZAs are a furyl.

【請求項 3 7】  
 式 (IVa)

## 【化 3 1】



(IVa)

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される化合物 (IVa) またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (Ia)

## [CLAIM 37]

The compound (IVa) or the its salt expressed with formula (IVa)

## [COMPOUND 31]

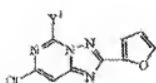
(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning)

Is processed by the dehydration agent in the presence or absence of solvent.

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (Ia) characterized by the above-mentioned

## 【化 3 2】

## [COMPOUND 32]



(Ia)

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning)

、

## 【請求項 3 8】

## [CLAIM 38]

The manufacturing method of the [1, 2, 4]

脱水縮合剤が五酸化ニリンである請求項37に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claim 37 whose dehydration agent is diphosphorus pentaoxide.

**[請求項39]**

溶媒がスルホランである請求項37または38に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 39]**

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of Claims 37 or 38 whose solvent are a sulfolane.

**[請求項40]**

反応温度が100~130°Cである請求項37~39のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 40]**

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 37-39 whose reaction temperature is 100-130 degree C.

**[請求項41]**

$Y'$ が $NR^{1a}R^{2a}$  (式中、 $R^{1a}$ および $R^{2a}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項37~40のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 41]**

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 37-40, wherein  $Y'$  is  $NR^{1a}R^{2a}$

(In the formula,  $R^{1a}$  and  $R^{2a}$  are respectively same meaning as the above mentionings).

**[請求項42]**

$Y'$ がアミノ基である請求項37~40のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

**[CLAIM 42]**

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of Claims 37-40 whose  $Y'$  is an amino group.

**[発明の詳細な説明]**

**[DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION]**

**[0001]**

**[0001]**

**[発明の属する技術分野]**

本発明は、アデノシン  $A_{2a}$  受容体拮抗作用を示し、アデノシン  $A_{2a}$  受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症またはう

**[TECHNICAL FIELD]**

This invention relates to the method of producing a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative, and its intermediate for production useful as the intermediate for manufacture of a 5-amino [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative which shows an adenosine  $A_{2a}$

つ病等）に対する治療または予防に有用な5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造用中間体として有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を製造する方法及びその製造中間体に関する。

## 【0002】

## 【0002】

## 【従来の技術】

WO98/42711に、5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体が、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に対する治療または予防に有用な医薬品であることが開示されている。WO98/42711には、4,6-ジクロロ-2-メチルチオピリミジンを出発原料とした5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造方法が記載されている。中でも、5-アミノ-7-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を経由した5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造方法が記載されている。

## 【0003】

しかしながら、WO98/42711に記載された製造方法は、その中間体である5-アミノ-7-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の合成に多段階の工程が必要であったり、高価な出発原料を用いていたため工業的製造法としては必ずしも満足し得る方法とは言えない。安価な

## 【PRIOR ART】

In WO 98/42711, it is indicated that 5-amino [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative is a pharmaceutical useful to the treatment or the prevention with respect to various disease (for example, Parkinson's disease, senile dementia or depression etc.) originating in the hyperactivity of an adenosine A<sub>2A</sub> receptor.

The manufacturing method of the 5-amino [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative which made 4,6-dichloro-2-methylthio pyrimidine the starting material is indicated in WO 98/42711.

Among them, the manufacturing method of the 5-amino [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative which went through the 5-amino-7-chloro [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative is indicated.

## 【0003】

However, the manufacturing method indicated by WO 98/42711 needed the process of a multistep for synthesis of the 5-amino-7-chloro [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative which is the intermediate.

Since the expensive starting material is used, the method which may be satisfied not always as a industrial manufacturing method cannot be called.

It requires development of the method of producing 5-amino-7-chloro [1, 2, 4] triazolo

原料化合物から簡便に効率よく、医薬品として有用な5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造中間体である5-アミノ-7-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体、または医薬品として有用な5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を製造する方法の開発が求められている。

[0004]

[0004]

**[発明が解決しようとする課題]**

本発明は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を示し、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に対する治療または予防に有用な5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造中間体として有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を、安価かつ大量に製造するための製造法を提供することを目的とする。

[0005]

[0005]

**[課題を解決するための手段]**

本発明者らは篠意研究の結果、安価な原料化合物から簡便に効率良く、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体を製造する方法を見い出した。本発明で開示される製造方法の中間体は、5-アミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造中間

**[SOLUTION OF THE INVENTION]**

The present inventors found out the method of producing a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative easily efficiently from a cheap raw material compound as a result of zealously research.

The intermediate of the manufacturing method indicated with this invention is useful as an intermediate for production of a 5- amino [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative.

体として有用である。

## [0006]

すなわち本発明は、以下の(1)～(42)に関する。  
 (1) 式 (II)

## [0006]

That is, this invention relates to the following (1)～(42).

(1) The compound (II) expressed with formula(II)

## [0007]

## [0007]

## [化33]

## [COMPOUND 33]



## [0008]

{式中、Xはハロゲン、OQ (式中、Qは水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアルキルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す。Wはハロゲン、OQ<sup>2</sup> (式中、Q<sup>2</sup>は前記のQの定義から水素を除いたものを表す)

## [0008]

(in the formula, X is halogen and OQ

(in the formula, Q is hydrogen, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, (un)substituted aromatic heterocyclic group, (un)substituted alkyl sulfonyl or (un)substituted aryl sulfonyl, (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl sulfonyl. W is halogen, OQ<sup>2</sup> (in the formula, Q<sup>2</sup> shows the thing removing hydrogen from the definition of above-mentioned Q), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl sulfonyl. 1) when X is OQ (in the formula, Q is a same meaning as the above mentioning), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, or (un)substituted aryl

す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し。

1) X が OQ (式中、Q は前記と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表すとき、Y はハロゲン、OQ<sup>1</sup> (式中、Q<sup>1</sup> は前記の Q と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> [式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なるて、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非

sulfonyl, Y は halogen, OQ1 (in the formula, Q1 is the same as above-mentioned Q), (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, (un)substituted aryl sulfonyl or NR1R2 [in the formula, R1 and R2 are same or different, and are hydrogen, hydroxy, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted lower alkoxy, (un)substituted lower alkenyl, (un)substituted lower alkanoyl, (un)substituted aroyl, (un)substituted aralkyl, (un)substituted lower alkoxy carbonyl, (un)substituted aryloxy carbonyl or a tri lower alkyl silyl].

R1 and R2 become together with a adjacent nitrogen atom, and form phthalimide, or form the group shown with formula (VII)

置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになってフタルイミドまたは、式 (VII)

[0009]

[0009]

[化34]

[COMPOUND 34]



[0010]

(式中、n は 1 ~ 3 の整数を表す) で表される基を形成する] を表し。  
 2) X がハログンを表すとき、Y はハログン、OQ<sup>1</sup> (式中、Q<sup>1</sup> は前記の Q と同義である)、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である) を表す] で表される化合物 (II) を、式 (III)

[0010]

(in the formula, n expresses the integer of 1-3).  
 2) When X shows halogen, Y is halogen and OQ<sup>1</sup> (Q<sup>1</sup> is the same as above-mentioned Q in the formula), substituted lower alkylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl, (un)substituted aryl sulfonyl, or NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (in the formula, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are respectively same meaning as the above mentionings) is made to react with the compound (III) shown with

[0011]

[0011]

[4k3.5]

**[COMPOUND 35]**



911

{0012}

(式中、Z は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物 (III) と反応させ、式 (IV)

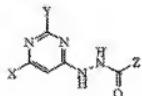
[0013]

[0012]

(In the formula, Z shows (un)substituted aryl or (un)substituted aromatic heterocyclic group). IT guides to the compound (IV) expressed with Formula (IV).

[Page 61]

### [COMPOUND 36]



(48)

[0014]

(式中、X、Y および Z はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IV) に導き、当該化合物 (IV) を環化させ、式 (V)

[0014]

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings). A compound (IV) is made to cyclize. It guides to the compound (V) expressed with Formula (V).

100151

[0015]

## 【化37】

## [COMPOUND 37]



(V)

## [0016]

(式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(V)に従き、当該化合物(V)を転位させることを特徴とする式(I)

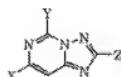
## [0016]

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings). A compound (V) is made to rearrange. The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative shown with formula(I)

## [0017]

## 【化38】

## [COMPOUND 38]



(VI)

## [0018]

(式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアブロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。  
 (2) 式 (IVa)

## [0018]

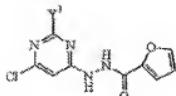
(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings) characterized by the above-mentioned.  
 (2) The pyrimidine derivative or the its salt expressed with formula (IVa)

[0019]

[0019]

[化39]

[COMPOUND 39]



(IVa)

[0020]

[式中、Y<sup>1</sup> は氯素または NR<sup>1a</sup>R<sup>2a</sup> (式中、R<sup>1a</sup> および R<sup>2a</sup> は同一または異なる、水素または置換もしくは非置換のアラルキルを表す) で表されるピリミジン誘導体またはその塩。

(3) 式 (Va)

[0020]

[In the formula, Y<sup>1</sup> is chlorine or NR<sup>1a</sup>R<sup>2a</sup> (R<sup>1a</sup> and R<sup>2a</sup> being same or different in the formula, and are hydrogen or (un)substituted aralkyl].

(3)

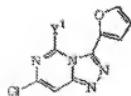
The [1, 2, 4] triazolo [4,3-c] pyrimidine derivative or the its salt shown with formula (Va)

[0021]

[0021]

[化40]

[COMPOUND 40]



(Va)

[0022]

[0022]

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン誘導体またはその鹽。

(4) 式 (II)

(In the formula, Y<sup>1</sup> is a same meaning as the above mentioning)

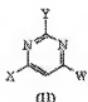
(4) The compound (II) expressed with formula(II)

[0023]

[0023]

[化41]

[COMPOUND 41]



[0024]

(式中、X、Y および W はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (II) を、式 (III)

[0024]

(In the formula, X, Y, and W are respectively same meaning as the above mentionings), is made to react with the compound (III) shown with formula (III)

[0025]

[0025]

[化42]

[COMPOUND 42]



[0026]

(式中、Z は前記と同義である) で表される化合物 (III) と反応

[0026]

(In the formula, Z is a same meaning as the above mentioning)

させ、式 (IV)

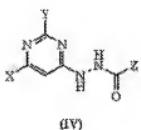
It guides to the compound (IV) expressed with formula (IV)

【0027】

[0027]

【化43】

[COMPOUND 43]



【0028】

(式中、X、Y および Z はそれ  
ぞれ前記と同義である) で表さ  
れる化合物 (IV) に導き、次い  
で当該化合物 (IV) の環化、転  
位を一工程で行うことを特徴と  
する式 (I)

[0028]

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings)  
. Subsequently cyclization and rearrangement of a compound (IV) and are performed by one process.

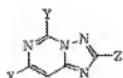
The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative shown with the formula(I) characterized by the above-mentioned

【0029】

[0029]

【化44】

[COMPOUND 44]



(I)

## [0030]

(式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(5) X がハロゲンである第(1)項または(4)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(6) Y がハロゲンまたはNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)である第(1)項、(4)項または(5)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(7) W がハロゲンである第(1)項、(4)項～(6)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(8) Z が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第(1)項、(4)項～(7)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(9) Z がフリルである第(1)項、(4)項～(7)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(10) 式 (IIA)

## [0030]

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings)

(5)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative described in Claim 1 or 4 wherein X is halogen.

(6)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in one of 1,4 or 5 wherein Y is halogen or NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>.

(In the formula, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are respectively same meaning as the above mentionings).

(7)

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of 1, 4 or 6 whose W is halogen.

(8)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the 1, 4 - 7 whose Z is (un)substituted aromatic heterocyclic group.

(9)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the 1, 4 - 7 whose Z is a furyl.

(10)

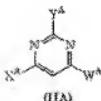
The compound (IIA) expressed with formula (IIA)

## [0031]

## [0031]

## [化45]

## [COMPOUND 45]



## 【0032】

{式中、X<sup>A</sup>はハロゲン、OQ<sup>A</sup>（式中、Q<sup>A</sup>は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す）、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、Y<sup>A</sup>はハロゲン、OQ1A（式中、Q<sup>A</sup>は前記のQ<sup>A</sup>と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたはNR<sup>1A</sup>R<sup>2A</sup> [式中、R<sup>1A</sup>およびR<sup>2A</sup>は同一または異なる、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置

## [0032]

{in the formula, XA is halogen and OQ<sup>A</sup>  
 (in the formula, Q<sup>A</sup> is hydrogen, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, (un)substituted aromatic heterocyclic group, (un)substituted alkyl sulfonyl or (un)substituted aryl sulfonyl), a (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl and (un)substituted lower alkyl sulfonyl or (un)substituted aryl sulfonyl. YA is halogen, OQ1A (in the formula, Q1A is the same as above-mentioned Q<sup>A</sup>), a (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, the compound (IIA) expressed with (un)substituted lower alkyl sulfonyl, (un)substituted aryl sulfonyl or NR1AR2A [in the formula, R1A and R2A are the same or different and are hydrogen, hydroxy, (un)substituted lower alkyl, a (un)substituted lower alkoxy, (un)substituted lower alkenyl, a (un)substituted lower alkanoyl, (un)substituted aroyl, (un)substituted aralkyl, a (un)substituted lower alkoxy carbonyl, (un)substituted aryloxy carbonyl or a tri lower alkyl silyl.  
 R1A and R2A become together with a adjacent nitrogen atom, and form phthalimide, or form The group expressed with formula (VIIA)}

換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、 $R^{1a}$  および  $R^{2a}$  が瞬接する窒素原子と一緒にになってフタルイミドまたは、式 (VIIA)

[0033]

[0033]

[化46]

[COMPOUND 46]



[0034]

(式中、 $na$  は 1 ～ 3 の整数を表す) で表される基を形成する] を表し、 $W^A$  はハロゲン、 $OQ^{2a}$  (式中、 $Q^{2a}$  は前記の  $Q^A$  の定義から水素を除いたものを表す)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のアリールスルフィニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す、但し  $X^A$  がハロゲンであると

[0034]

(In the formula,  $na$  expresses the integer of 1-3).]

$W^A$  are halogen and  $OQ^{2a}$

(In the formula,  $Q^{2a}$  shows the thing removing hydrogen from the definition of above-mentioned  $Q^A$ ), a (un)substituted lower alkylthio, (un)substituted arylthio, (un)substituted lower alkyl sulfinyl, (un)substituted aryl sulfinyl, (un)substituted lower alkyl sulfonyl or (un)substituted aryl sulfonyl.

However  $YA$  is not a lower alkylthio when  $XA$  is halogen]

Is made to react with the compound (IIIA) expressed with formula (IIIA)

きには  $Y^A$  は低級アルキルチオ  
ではない} で表される化合物  
(IIA) を、式 (IIIA)

【0035】

[0035]

【化47】

[COMPOUND 47]



(IIIA)

【0036】

(式中、 $Z^A$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物 (IIIA) と  
反応させ、式 (IVA)

[0036]

(In the formula,  $Z^A$  shows (un)substituted aryl or  
(un)substituted aromatic heterocyclic group)

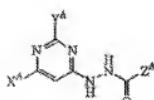
It guides to the compound (IVA) expressed with  
formula (IVA)

【0037】

[0037]

【化48】

[COMPOUND 48]



(IVA)

【0038】

(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$  および  $Z^A$  はそ  
れぞれ前記と同義である) で表

[0038]

(In the formula,  $X^A$ ,  $Y^A$ , and  $Z^A$  are respectively  
same meaning as the above mentionings)

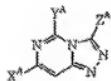
される化合物 (IVA) に導き、当該化合物 (IVA) を環化させ、式 (VA) A compound (IVA) is made to cyclize.  
 〔化49〕 It guides to the compound (VA) expressed with  
 (VA) formula (VA)

[0039]

[0039]

[化49]

[COMPOUND 49]



(VA)

[0040]

(式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup> および Z<sup>A</sup> はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (VA) に導き、当該化合物 (VA) を転位させることを特徴とする式 (IA)

[0040]

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings)

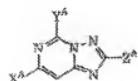
、 A compound (VA) is made to rearrange.  
 The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (IA) characterized by the above-mentioned

[0041]

[0041]

[化50]

[COMPOUND 50]



(IA)

## [0042]

(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$  および  $Z^A$  はそれぞれ前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。  
(11) 式 (IIA)

## [0042]

(In the formula,  $XA$ ,  $YA$ , and  $ZA$  are respectively same meaning as the above mentionings)

## (11)

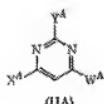
The compound (IIA) expressed with formula (IIA)

## [0043]

## [0043]

## [化51]

## [COMPOUND 51]



## [0044]

(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$  および  $Z^A$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IIA) を、式 (IIIA) に示す

## [0044]

(In the formula,  $XA$ ,  $YA$ , and  $ZA$  are respectively same meaning as the above mentionings), is made to react with the compound (IIIA) expressed with formula (IIIA)

## [0045]

## [0045]

## [化52]

## [COMPOUND 52]



(IIIA)

## [0046]

(式中、 $Z^A$  は前記と同義である)

## [0046]

(In the formula,  $ZA$  is a same meaning as the

る) で表される化合物 (IIIA) と  
反応させ、式 (IVA)

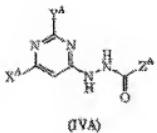
above mentioning)  
 It guides to the compound (IVA) expressed with  
formula (IVA)

[0047]

[0047]

[化53]

[COMPOUND 53]



[0048]

(式中、X<sup>A</sup>、Y<sup>A</sup> および Z<sup>A</sup> はそ  
れぞれ前記と同義である) で表  
される化合物 (IVA) に導き、次  
いで当該化合物 (IVA) の環化、  
転位を一工程で行うことを特徴  
とする式 (IA)

[0048]

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively  
same meaning as the above mentionings)  
 Subsequently cyclization and rearrangement  
of a compound (IVA) and are performed by one  
process.

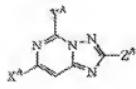
The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo  
[1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the  
formula (IA) characterized by the above-  
mentioned

[0049]

[0049]

[化54]

[COMPOUND 54]



(IA)

## [0050]

(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$  および  $Z^A$  はそれぞれ前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ビリミジン誘導体の製造法。

(1 2)  $X^A$  がハログンである第(1 0) 項または(1 1) 項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]

ビリミジン誘導体の製造法。

(1 3)  $Y^A$  がハログンまたは  $NR^A_1R^A_2$  (式中、 $R^A_1$  および  $R^A_2$  はそれぞれ前記と同義である)

である第(1 0) 項～(1 2) 項のいづれかに記載の[1,2,4]ト

リアゾロ[1,5-c]ビリミジン誘導体の製造法。

(1 4)  $W^A$  がハログンである第(1 0) 項～(1 3) 項のいづ

れかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ビリミジン誘導体の製造法。

(1 5)  $Z^A$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第

(1 0) 項～(1 4) 項のいづれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ビリミジン誘導体の製造法。

(1 6)  $Z^A$  がフリルである第(1 0) 項～(1 4) 項のいづ

れかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ビリミジン誘導体の製造法。

(1 7) 式 (IVa)

## [0051]

## [化55]

## [0050]

(In the formula,  $XA$ ,  $YA$ , and  $ZA$  are respectively same meaning as the above mentionings)

(12)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in 10 or 11 whose  $XA$  is halogen.

(13)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of in one of 10 - 12, wherein  $YA$  is halogen or  $NR^A_1R^A_2$ .

(In the formula,  $R^A_1$  and  $R^A_2$  are respectively same meaning as the above mentionings).

(14)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of 10 - 13 whose  $W^A$  are halogen.

(15)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of 10 - 14 whose  $ZA$ s are (un)substituted aromatic heterocyclic group.

(16)

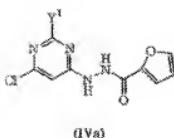
The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of 10th - 14 whose  $ZA$ s are a furyl.

(17)

The pyrimidine derivative or the its salt expressed with formula (IVa)

## [0051]

## [COMPOUND 55]



## [0052]

(式中、Y' は前記と同義である) で表されるビリミジン誘導体またはその塩を、脱水縮合剤、酸無水物、酸塩化物またはルイス酸で処理することを特徴とする式 (Ia)

## [0052]

(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning)

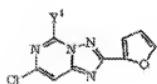
Is processed by the dehydration agent, the acid anhydride, acid chloride, or the Lewis' acid. The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula characterized by the above-mentioned (Ia)

## [0053]

## [0053]

## [化56]

## [COMPOUND 56]



(Ia)

## [0054]

(式中、Y' は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ビリミジン誘導体の製造法。  
 (18) 式 (Va)

## [0054]

(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning)

(18)

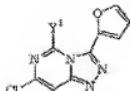
The [1, 2, 4] triazolo [4,3-c] pyrimidine derivative or the its salt expressed with formula (Va)

## [0055]

## [0055]

〔化5.3〕

**[COMPOUND 57]**



(Va)

100561

(式中、Y' は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ビリミジン誘導体またはその塩を、塩基または酸の存在下、処理することを特徴とする式 (la)

[00561]

(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning)

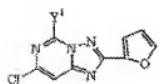
Is processed in the presence of a base or an acid.  
The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (1a) characterized by the above-mentioned

[0057]

100571

14581

### [COMPOUND 58]



168

[00581]

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製

[0058]

(In the formula, Y1 is a same meaning as the above mentioning)

133

造法。

(19) 式 (IV)

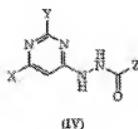
[0059]

[化59]

The compound (IV) or the its salt expressed with formula (IV)

[0059]

[COMPOUND 59]



[0060]

(式中、X、Y および Z はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (IV) またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (I)

[0061]

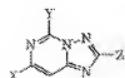
[化60]

[0060]

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings)

Is processed by the dehydration agent in the presence or absence of solvent.

The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazole [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula(I) characterized by the above-mentioned



## [0062]

(式中、X、YおよびZはそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(20) 脱水縮合剤が五酸化二リンである第(19)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(21) 溶媒がスルホランである第(19)項または(20)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(22) 反応温度が100~130°Cである第(19)項~(21)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(23) Xがハロゲンである第(19)項~(22)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(24) YがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)である第(19)項~(23)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(25) Yがアミノである第(19)項~(23)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(26) Zが置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第(19)項~(25)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(27) Zがフリルである第(19)項~(25)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(28) The compound (IVA) or the its salt expressed with formula (IVA)

## [0062]

(In the formula, X, Y, and Z are respectively same meaning as the above mentionings)

(20)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in (19) whose dehydration agent is diphosphorus pentaoxide.

(21)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in (19) or (20) items whose solvent is a sulfolane.

(22)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the (19) - (21) whose reaction temperature is 100-130 degree C.

(23)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the (19) - (22) whose X is halogen.

(24)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of 19- 23, wherein Y is NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

(In the formula, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are respectively same meaning as the above mentionings).

(25)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the (19) - (23) whose Y is an amino.

(26)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the (19) - (25) whose Z is (un)substituted aromatic heterocyclic group.

(27)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the (19) - (25) whose Z is a furyl.

(28)

The compound (IVA) or the its salt expressed with formula (IVA)

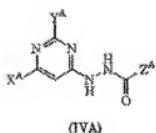
に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。  
 (28) 式 (IVa)

[0063]

[0063]

[化61]

[COMPOUND 61]



[0064]

(式中、XA、YAおよびZAはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物 (IVa) またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水結合剤で処理することを特徴とする式 (IA)

[0064]

(In the formula, XA, YA, and ZA are respectively same meaning as the above mentionings)

Is processed by the dehydration agent in the presence or absence of solvent.

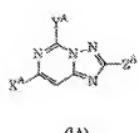
The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (IA) characterized by the above-mentioned

[0065]

[0065]

[化62]

[COMPOUND 62]



## [0066]

(式中、 $X^A$ 、 $Y^A$ および $Z^A$ はそれぞれ前記と同義である)で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(29) 脱水縮合剤が五酸化二リンである第(28)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(30) 溶媒がスルホランである第(28)項または第(29)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(31) 反応温度が100~130°Cである第(28)項~(30)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(32)  $X^A$ がハログンである第(28)項~(31)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(33)  $Y^A$ が $NR^1A^R^2A$  (式中、 $R^1A$ および $R^2A$ はそれぞれ前記と同義である)である第(28)項~(32)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(34)  $Y^A$ がアミノである第(28)項~(32)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(35)  $Z^A$ が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第(28)項~(34)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(36)  $Z^A$ が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である第(28)項~(34)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

## [0066]

(In the formula,  $XA$ ,  $YA$ , and  $ZA$  are respectively same meaning as the above mentionings)

(29)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in (28) whose dehydration agent is diphosphorus pentaoxide.

(30)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in (28) or (29) whose solvent is a sulfolane.

(31)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the (28) - (30) whose reaction temperature is 100-130 degree C.

(32)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the (28) - (31) whose  $XA$ s are halogen.

(33)

The manufacturing method of one [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative of the 28-32, wherein  $YA$  is  $NR^1A^R^2A$

(in the formula,  $R^1A$  and  $R^2A$  are respectively same meaning as the above mentionings).

(34)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the (28) - (32) whose  $YA$ s are an amino.

(35)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the (28) - (34) whose  $ZA$ s are (un)substituted aromatic heterocyclic group.

(36)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the (28) - (34) whose  $ZAs$  are a furyl.

(37)

The compound (IVa) or the its salt expressed with formula (IVa)

(36)  $Z^b$  がフリルである第  
 (28) 項～(34) 項のいづれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

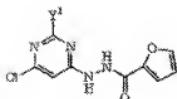
(37) 式 (IVa)

[0067]

[0067]

[化63]

[COMPOUND 63]



(IVa)

[0068]

(式中、 $Y^1$  は前記と同義である) で表される化合物 (IVa) またはその塩を溶媒存在下または非存在下、脱水縮合剤で処理することを特徴とする式 (Ia)

[0068]

(In the formula,  $Y^1$  is a same meaning as the above mentioning)

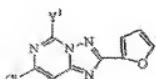
This is processed by the dehydration agent in the presence or absence of solvent. The manufacturing method of the [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative expressed with the formula (Ia) characterized by the above-mentioned

[0069]

[0069]

[化64]

[COMPOUND 64]



(1a)

## [0070]

(式中、Y<sup>1</sup> は前記と同義である) で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(38) 脱水縮合剤が五酸化二リンである第(37)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(39) 溶媒がスルホランである第(37)項または第(38)項に記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(40) 反応温度が100～130°Cである第(37)項～(39)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(41) Y<sup>1</sup> が NR<sup>1a</sup>R<sup>2a</sup> (式中、R<sup>1a</sup> および R<sup>2a</sup> はそれぞれ前記と同義である) である第(37)項～(40)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(42) Y<sup>1</sup> がアミノ基である第(37)項～(40)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

(43) Y<sup>1</sup> がアミノ基である第(37)項～(40)項のいずれかに記載の[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造法。

## [0070]

(In the formula, Y<sup>1</sup> is a same meaning as the above mentioning)

(38)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in (37) whose dehydration agent is diphosphorus pentaoxide.

(39)

The manufacturing method of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative given in (37) or (38) whose solvent is a sulfolane.

(40)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the (37) - (39) whose reaction temperature is 100-130 degree C.

(41)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the 37 - 40, wherein Y<sup>1</sup> is NR<sup>1a</sup>R<sup>2a</sup>.

(In the formula, R<sup>1a</sup> and R<sup>2a</sup> are respectively same meaning as the above mentionings).

(42)

The manufacturing method of [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative in one of the (37) item - (40) items whose Y<sup>1</sup> is an amino group.

## [0071]

## [0071]

**【発明の実施の形態】**

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と呼ぶ。化合物 (Va) および化合物 (V-c) は化合物 (V) に包含されることを意味する。他の式番号で表される化合物についても同様である。化合物 (I) ~ (V), 化合物 (IA) ~ (VA) の各基の定義において、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を包含する。低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルカノイル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリルのアルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数 1~6 の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ネオベンチル、ヘキシル等が挙げられる。またトリ低級アルキルシリルの各低級アルキル部分は、同一であつても異なっていてもよい。

**[0072]**

低級アルケニルとしては、直鎖または分岐状の炭素数 2~6 の、例えばビニル、アリル、ブテニル、ベンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。アリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。アリールチオ、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アロイルおよびアリールオキシカルボニルにおけるアリール部分は、前記アリールと同義である。

**[Embodiment]**

Hereafter, the compound expressed with a formula(I) is called compound (I).

It means that a compound (Va) and a compound (V-c) are included by the compound (V).

The same is similar of the compound shown with the other -type number.

In a definition of each group of compound (I) - (V) and compound (IA) - (VA), halogen includes each atom of a fluorine, chlorine, a bromine, and an iodine.

As the alkyl part of a lower alkyl and lower alkoxy, lower alkylthio, and lower alkyl sulfanyl, lower alkyl sulfonyl, lower alkanoyl, and lower alkoxy carbonyl and a tri lower alkyl silyl, the 1-6C of straight or branched, for example, methyl, an ethyl, a propyl, an isopropyl, a butyl, an isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, a pentyl, a neopentyl, a hexyl, etc. are mentioned.

Moreover each lower alkyl part of a tri lower alkyl silyl may be the same or different.

**[0072]**

As a Lower alkenyl, the 2-6C of the straight or branched, for example, a vinyl, an allyl, a butenyl, a pentenyl, a hexenyl, etc. are mentioned.

As an aryl, for example, a phenyl, a naphthyl, an indenyl, an anthryl, etc. are mentioned.

The aryl parts in an arylthio, an aryl sulfanyl, an aryl sulfonyl, an aroyl, and an aryloxy carbonyl are the same as an above-mentioned aryl.

## [0073]

芳香族複素環基としては、フリル、チエニル、ピロリル、ビリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、キノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ブリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル等が挙げられる。

## [0074]

アラルキルとしては炭素数7～20の、例えばベンジル、ナフチルメチルまたはトリフェニルメチル等が挙げられる。置換低級アルコキシ、置換低級アルキルチオ、置換低級アルキルスルフィニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルキル、置換アリールチオ、置換アリールスルホニル、置換アリールスルフィニル、置換アリール、置換芳香族複素環基、置換アラルキル、置換低級アルコキシカルボニルおよび置換アリールオキシカルボニルの置換基としては、同一または異なつて置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル（該置換アロイルの置換基は後記の置換アロイルの置換基と同義である）、低級

## [0073]

As an aromatic heterocyclic group, a furyl, a thieryl, a pyrrolyl, a pyridyl, an oxazolyl, a thiazolyl, an imidazolyl, a triazolyl, a pyrimidinyl, a pyrazinyl, a pyridazinyl, triazinyl, an indolyl, a quinoliny, a cinnolinyl, a quinazolinyl, a quinoxalinyl, a phthalazinyl, purinyl, a benzo oxazolyl, a benzothiazolyl, a benz imidazolyl, a benzotriazolyl, etc. are mentioned.

## [0074]

As an aralkyl, C7-C20, for example, benzyl, a naphthylmethyl, or a triphenylmethyl is mentioned.

As a substituent of a substituted lower alkoxy, a substituted lower alkylthio, a substituted lower alkyl sulfinyl, substituted lower alkyl sulfonyl, substituted lower alkenyl, and substituted lower alkanoyl, substituted lower alkyl, substituted arylthio, and substituted aryl sulfonyl, a substituted aryl sulfinyl, substituted aryl and substituted aromatic heterocyclic group, substituted aralkyl, and substituted lower alkoxy carbonyl and a substituted aryloxy carbonyl, it is the same or different, and are substitution numbers 1-3, for example, a lower alkyl and hydroxy, a lower alkoxy, lower alkylthio, and lower alkanoyl oxy, a lower alkanoyl, and (un)substituted aroyl (the substituent of this substituted aroyl is the after-mentioned substituent and the after-mentioned same meaning of a substituted aroyl) lower alkyl amino, an amino, halogen, nitro, a cyano, etc. The lower alkyl, a lower alkoxy, a lower alkylthio, a lower alkanoyl, halogen, and an aroyl in the

Definition of the substituent of a substituted lower alkoxy, substituted lower alkylthio, substituted lower alkyl sulfinyl, substituted lower

アルキルアミノ、アミノ、ハログン、ニトロ、シアノ等が挙げられる。置換低級アルコキシ、置換低級アルキルチオ、置換低級アルキルスルフィニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルキル、置換アリールチオ、置換アリールスルホニル、置換アリールスルフィニル、置換アリール、置換芳香族複素環基、置換アラカルキル、置換低級アルコキシカルボニルおよび置換アリールオキシカルボニルの置換基の定義における低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルカノイル、ハログンおよびアロイルはそれぞれ前記と同義であり、低級アルカノイルオキシおよび低級アルキルアミノのアルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

## 【0075】

置換アロイルの置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルキルアミノ、アミノ、ハログン、ニトロ、シアノ等が挙げられる。置換アロイルの定義における低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルキルアミノおよびハログンはそれぞれ前記と同義である。

## 【0076】

alkyl sulfonyl, substituted Lower alkenyl, and substituted lower alkanoyl, substituted lower alkyl, substituted arythio, and substituted aryl sulfonyl, substituted aryl sulfinyl, substituted aryl, and substituted aromatic heterocyclic group, substituted aralkyl, and substituted lower alkoxy carbonyl and a substituted aryloxy carbonyl are respectively same meaning as the above mentionings.

The alkyl parts of a lower alkanoyl oxy and a lower alkyl amino are an above-mentioned lower alkyl and a same meaning.

## 【0075】

As a substituent of a substituted aroyl, it is same or different, and substitution numbers 1-3, for example, a lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, and lower alkanoyl oxy, lower alkanoyl, and lower alkyl amino, an amino, halogen, nitro, a cyano, etc. A lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, and lower alkanoyl oxy, lower alkanoyl, and lower alkyl amino and halogen in the definition of a substituted aroyl are respectively same meaning as the above mentionings.

## 【0076】

化合物 (IVa) および化合物 (Va) の塩としては、塗酸塩、硫酸塩およびリン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩およびクエン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

以下、化合物 (I) の製造法について記載する。なお、化合物 (IA) も以下に示す化合物 (I) の製造法に準じて製造することができる。

#### [0077]

なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施する方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合には、有機合成化学で常用される方法、たとえば官能基の保護、脱保護の手段 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS)、309 頁 (ウイリー・インターナショナル・出版 ( WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION)、1991 年) ]。酸化、還元、加水分解等の方法に付すことにより容易に製造を実施することができる。

#### 製造法 1

化合物 (I) は化合物 (II) から次の反応工程に従い製造することができる。

#### [0078]

#### [化 6 5]

As a salt of a compound (IVa) and a compound (Va), organic acid salts, such as inorganic acid salts, such as hydrochloride, a sulfate, and a phosphate, acetate, maleate, a fumaric acid salt, tartrate, and a citrate, are mentioned.

Hereafter, the manufacturing method of a compound (I) is described.

In addition, a compound (IA) can be produced according to the manufacturing method of the compound (I) shown below.

#### [0077]

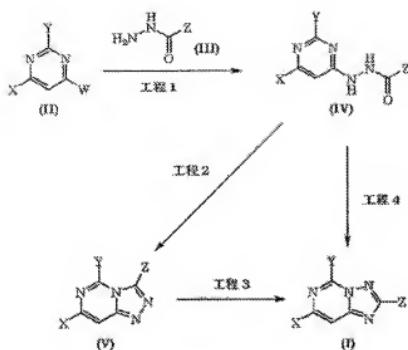
In addition, in the manufacturing method shown below, when it changes to the conditions of the method which the group which defined enforces, or, case it is unsuitable for implement the method, it can produce easily by being subjected to the method regularly used by organic synthesis chemistry, for example, means of protection of a functional group and de-protection [ PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 309 pages (WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION) 1991], oxidation, reduction, and hydrolysing.

#### Manufacturing method 1

A compound (I) can be produced from a compound (II) according to the following reaction process.

#### [0078]

#### [COMPOUND 65]



## 【0079】

(式中、X、Y、Z および W はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (II) および化合物 (III) は市販品として得られるか、もしくは公知の方法 [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 (II)、1221 頁 (丸善) (1977 年)] またはそれに準じて得ることができる。

工程 1

化合物 (II) を、無溶媒もしくは適当な溶媒中、1~10 当量好ましくは 1~3 当量の化合物 (III) と、必要に応じて 1~20 当量の適当な塩基の存在下、通常 0~200°C

で 5 分~48 時間反応させることにより化合物 (IV) を製造することができる。

## 【0080】

適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソブロ

## 【0079】

(In the formula, X, Y, Z, and W are respectively same meaning as the above mentionings)

A compound (II) and a compound (III) are obtained as commercial goods. Or it can obtain by or according to a well-known method [New Experimental Chemistry Seminar 14, synthesis and reaction (II) of organic compound, 1221 page (Maruzen Co., Ltd.) (1977)].

Process 1

A compound (II) is made to react with 1-10 equivalence (preferably 1-3 equivalence of compound (III)) for 5 minutes to 48 hours at 0-200 degree C usually in the presence of a 1-20 equivalence suitable base depending on the need, in absence of solvent or in a suitable solvent. A compound (IV) can be thus produced.

## 【0080】

As a suitable base, organic bases, such as trimethylamine, a triethylamine, a tributylamine, diisopropyl ethylamine, 1,8-

ビルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[4.5.0]-7-ウンデセン(DBU)、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムジソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の有機金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。中でも、DBU、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム等が好ましく用いられる。

#### [0081]

適當な溶媒としては、特に限定されないが、例えばベンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、酢酸エチル、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレンゲルコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパンオール、ブタノール等が挙げられる。

diazabicyclo [4.5.0]-7-undecene (DBU), pyridine and N-methyl morpholine, organometallic salts, such as a sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, lithium diisopropyl amide, and n-butyl lithium, inorganic bases, such as sodium carbonate, potassium carbonate, a cesium carbonate, sodium hydrogencarbonate, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and a calcium hydroxide, metal hydrides, such as sodium hydride, a potassium hydride, and a calcium hydride, etc. are mentioned.

Among them, DBU, potassium tert-butoxide, potassium carbonate, etc. are used preferably.

#### [0081]

It is not limited in particular as suitable solvent. However, for example, aliphatic hydrocarbon solvent, such as a pentane, a hexane, and a cyclohexane, aromatic hydrocarbon solvent, such as benzene, toluene, and a xylene, tetralin, ethyl acetate, a diphenylether, a pyridine, acetonitrile, a N, N dimethylformamide, N, N- dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, a 1,3- dimethyl-2-imidazolidinone, A dimethyl sulfoxide, a sulfolane, a dimethyl sulfone, tetra hydrofuran, A dioxane, a dimethoxyethane, an ethylene glycol dimethyl ether, methanol, an ethanol, a propanol, a butanol, etc. are mentioned. N, N-dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, a 1,3- dimethyl-2-imidazolidinone, a dimethyl sulfoxide, etc. are used preferably among them. These can be used alone or as a mixture.

中でも N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等が好ましく用いられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

### 【0082】

#### 工程2

工程1で得られる化合物(IV)を、無溶媒もしくは適当な溶媒中、通常0~250°Cで5分~48時間、1当量~100当量の適当な酸無水物または1当量~100当量の適当な脱水剤、又は1当量~100当量の適当な酸塩化物で処理することにより、化合物(V)を製造することができる。このとき、場合によっては1当量~100当量の適当な塩基を存在させることができる。

### 【0083】

適当な酸無水物としては、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等が挙げられ、適当な脱水剤としては五酸化ニリン、ボリリン酸、ボリリン酸トリメチルシリルエステル、ボリリン酸エチルエステル等が挙げられる。また、適当な酸塩化物としては、ジエチルリン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、p-ブロモベンゼンスルホン酸クロリド、p-メトキシベンゼンスルホン酸クロリドまたはメタンスルホン酸クロリド等が挙げられ

### 【0082】 Process 2

The compound (IV) obtained by the process 1 is usually processed by a 1 equivalent -100 equivalence suitable acid anhydride, 1 equivalent -100 equivalence suitable dehydrating agent, or 1 equivalent -100 equivalence suitable acid chloride for 5 minutes to 48 hours at 0-250 degree C in absence of solvent or suitable solvent. A compound (V) can be produced.

1 equivalent -100 equivalence suitable base can be made to exist by the case at this time.

### 【0083】

As a suitable acid anhydride, acetic anhydride, a trifluoroacetic acid anhydride, a methane sulfonic acid anhydride, a benzenesulfonic acid anhydride, a trifluoromethane sulfonic acid anhydride, etc. are mentioned. As a suitable dehydrating agent, diphosphorus pentoxide, poly phosphoric acid, poly phosphoric acid trimethyl silyl ester, poly phosphoric acid ethyl ester, etc. are mentioned.

Moreover, as suitable acid chloride, a diethyl phosphoric acid chloride, a benzenesulfonic acid chloride, p-toluenesulfonic acid chloride, p-bromobenzene sulfonic acid chloride, p-methoxybenzene sulfonic acid chloride, or a methane sulfonic acid chloride is mentioned.

As a suitable base which can be made to exist by the case furthermore, organic bases, such as trimethylamine, a triethylamine, a tributylamine, a diisopropyl ethylamine, DBU, a pyridine, and N-methyl morpholine, inorganic

る。更に場合によって存在させることのできる適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

## [0084]

適当な溶媒としては、特に限定されないが、例えばベンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、酢酸エチル、ジフェニルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレンギリコールジメチルエーテル、シロキサン、ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることが

bases, such as sodium carbonate, potassium carbonate, a cesium carbonate, sodium hydrogencarbonate, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and a calcium hydroxide, metal hydrides, such as sodium hydride, a potassium hydride, and a calcium hydride, etc. are mentioned.

## [0084]

It is not limited in particular as suitable solvent.

However for example, aromatic hydrocarbon-type solvent, such as aliphatic hydrocarbon solvent, such as a pentane, a hexane, and a cyclohexane, benzene, toluene, and a xylene, tetralin, tetralin, an ethyl acetate, a diphenylether, a methylene chloride, chloroform, dichloroethane, carbon tetrachloride, a pyridine, acetonitrile, a N, N dimethylformamide, n, N- dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, a 1,3- dimethyl-2-imidazolidinone, dimethyl sulfoxide, a sulfolane, a dimethyl sulfone, tetra hydrofuran, a dioxane, a dimethoxyethane, an ethylene glycol dimethyl ether, siloxane, diethyl ether, a diphenylether, acetic acid, a propionic acid, trifluoroacetic acid, a dichloroacetic acid, a methane sulfonic acid, etc. are mentioned. These can be used alone or as mixture.

できる。

**[0085]**

工程 3

工程 2 で得られる化合物(V)を、無溶媒もしくは適当な溶媒中、必要ならば 0.1~100 当量の適当な塩基または酸の存在下、通常 0~250°C で 5 分~48 時間処理することにより、化合物(I)を製造することができる。

**[0086]**

適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の有機金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

**[0087]**

適当な酸としては、酢酸、プロピオン酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。適当な溶媒としては、

**[0085]**

Process 3

The compound (V) obtained by the process 2 is usually processed for 5 minutes to 48 hours at 0-250 degree C in the presence of the suitable base or an acid of 0.1-100 equivalence of if necessary, in absence of solvent or suitable solvent. A compound (I) can be produced.

**[0086]**

As a suitable base, organic bases, such as trimethylamine, a triethylamine, a tributylamine, diisopropyl ethylamine, DBU, a pyridine, and N-methyl morpholine, organometallic salts, such as a sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, lithium diisopropyl amide, and n-butyl lithium, inorganic bases, such as sodium carbonate, potassium carbonate, a cesium carbonate, sodium hydrogencarbonate, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and a calcium hydroxide, metal hydrides, such as sodium hydride, a potassium hydride, and a calcium hydride, etc. are mentioned.

**[0087]**

As a suitable acid, acetic acid, a propionic acid, a dichloroacetic acid, trichloroacetic acid, a trifluoroacetic acid, a methane sulfonic acid, a benzenesulfonic acid, a trifluoromethane sulfonic acid, hydrochloric acid, a sulfuric acid, etc. are mentioned.

It is not limited in particular as suitable solvent.

特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ビリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、チトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノール等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

#### 【0088】

##### 工程4

化合物(I)は、工程1で得られる化合物(IV)から一工程で製造することもできる。

#### 【0089】

すなわち、化合物(IV)を1/3～100当量の適当な脱水縮合剤、適当な酸無水物、適当な酸塩化物または適当なルイス酸で、無溶媒もしくは適当な溶媒中、通常0～250°C、好ましくは80～250°Cで、5分～48時間処理することにより、化合物(V)を単離することなく化合物(I)を製造することができる。このとき、場合によっては1当量～

However, for example, aliphatic hydrocarbon solvent, such as a pentane, a hexane, and a cyclohexane, aromatic hydrocarbon-type solvent, such as benzene, toluene, and a xylene, tetralin, a diphenylether, an ethyl acetate, a methylene chloride, chloroform, dichloroethane, carbon tetrachloride, a pyridine, acetonitrile, a N, N dimethylformamide, N, N-dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, a 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, dimethyl sulfoxide, a sulfolane, a dimethyl sulfone, tetrahydrofuran, dioxane, a dimethoxyethane, an ethylene glycol dimethyl ether, methanol, an ethanol, a propanol, a butanol, etc. are mentioned. These can be used alone or as mixture.

#### 【0088】

##### Process 4

A compound (I) can also be produced by one process from the compound (IV) obtained by the process 1.

#### 【0089】

Namely, a compound (IV) is processed by the 1/3-100 equivalence suitable dehydration agent, the suitable acid anhydride, suitable acid chloride, or the suitable Lewis' acid, in absence of solvent or suitable solvent, at usually 0-250 degree C, preferably 80-250 degree C for 5 minutes to 48 hours.

A compound (I) can be produced, without isolating a compound (V).

A 1 equivalent -100 equivalence suitable base can be made to exist by the case at this time.

100 当量の適当な塩基を存在させることができる。

## 【0090】

適当な脱水縮合剤としては、五酸化二リン、ポリリン酸、ポリリン酸エチルエステルまたはポリリン酸トリメチルシリルエスチル等が挙げられる。適当な酸無水物としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物またはフルオロスルホン酸無水物などが挙げられ、適当な酸塩化物としてはジエチルリン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、p-ブロモベンゼンスルホン酸クロリド、p-メトキシベンゼンスルホン酸クロリドまたはメタンスルホン酸クロリド等が挙げられ、適当なルイス酸としては、塩化アルミニウム、四塩化チタン、二塩化スズまたは二塩化亜鉛等が挙げられる。

## 【0091】

工程4において用いられる適当な脱水縮合剤、適当な酸無水物、適当な酸塩化物または適当なルイス酸の中では適当な脱水縮合剤が好ましく、適当な脱水縮合剤の中では五酸化二リンが好ましい。更に場合によって存在させることのできる適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ビリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、炭

## 【0090】

As a suitable dehydration agent, diphosphorus pentaoxide, poly phosphoric acid, poly phosphoric acid ethyl ester, or poly phosphoric acid trimethyl silyl ester is mentioned.

As a suitable acid anhydride, trifluoromethane sulfonic acid anhydride, a trifluoroacetic acid anhydride, acetic anhydride, a methane sulfonic acid anhydride, a benzenesulfonic acid anhydride, or a fluoro sulfonic acid anhydride is mentioned. As suitable acid chloride, diethyl phosphoric acid chloride, a benzenesulfonic acid chloride, p-toluene sulfone acid chloride, p-bromobenzene sulfonic acid chloride, p-methoxybenzene sulfonic acid chloride or a methane sulfonic acid chloride are mentioned. As a suitable Lewis' acid aluminium chloride, titanium tetrachloride, a tin dichloride, or dichloride zinc is mentioned.

## 【0091】

In the suitable dehydration agent used in a process 4, a suitable acid anhydride, suitable acid chloride, or a suitable Lewis' acid, a suitable dehydration agent is desirable. In a suitable dehydration agent, diphosphorus pentaoxide is desirable.

Furthermore, as the suitable base which can be made to exist by the case, organic bases, such as trimethylamine, a triethylamine, a tributylamine, a diisopropyl ethylamine, DBU, a pyridine, and N-methyl morpholine, inorganic bases, such as sodium carbonate, potassium carbonate, a cesium carbonate, sodium hydrogencarbonate, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and a calcium

酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

## 【0092】

適当な溶媒としては、特に限定されないが、例えばベンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレンギリコールジメチルエーテル、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いることができる。適当な溶媒の中では、スルホランまたは1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンがほしい。

## 【0093】

化合物(I)においてYがNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>(R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are respectively same meaning as the

hydroxide, metal hydrides, such as sodium hydride, a potassium hydride, and a calcium hydride, etc. are mentioned.

## 【0092】

It is not limited in particular as suitable solvent.

However, for example, aliphatic hydrocarbon solvent, such as a pentane, a hexane, and a cyclohexane, aromatic hydrocarbon-type solvent, such as benzene, toluene, and a xylene, tetralin, a diphenylether, an ethyl acetate, a methylene chloride, chloroform, dichloroethane, carbon tetrachloride, a pyridine, acetonitrile, a N,N dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, a 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, dimethyl sulfoxide, a sulfolane, a dimethyl sulfone, tetrahydrofuran, dioxane, a dimethoxyethane, an ethylene glycol dimethyl ether, acetic acid, a propionic acid, a trifluoroacetic acid, a dichloroacetic acid, a methane sulfonic acid, etc. are mentioned. These can be used alone or as mixture.

Among suitable solvents, a sulfolane or a 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone is preferable.

## 【0093】

The compound (I-a) whose Y is NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> (R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are respectively same meaning as the

れぞれ前記と同義である)である化合物(I-a)は、上記の工程1～4で得られる化合物(I)においてYがNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)もしくはヒドロキシでない化合物(I-b)

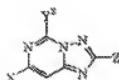
above mentionings in the formula) in a compound (I), in the compound (I) obtained by the above-mentioned processes 1-4, can be produced by the following process a using the compound (I-b) in which Y is not NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub>. (In the formula, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are respectively same meaning as the above mentionings) or hydroxy in the compound (I) obtained by the above-mentioned processes 1-4,

[0094]

[0094]

[化66]

[COMPOUND 66]



(I-b)

[0095]

[式中、Y<sup>2</sup>は前記Yの定義からNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)およびヒドロキシを除いた基を表し、XおよびZはそれぞれ前記と同義である] または化合物(V-c)

[0095]

[In the formula, Y<sub>2</sub> is the group except NR<sub>1</sub> R<sub>2</sub> from a definition of above-mentioned Y (In the formula, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are respectively same meaning as the above mentionings) and hydroxy.

X and Z are respectively]  
 which is a same meaning as the above mentioning], or a compound (V-c)

[0096]

[0096]

[化67]

[COMPOUND 67]



(V-c)

## [0097]

(式中、Y<sup>2</sup>、X および Z はそれぞれ前記と同義である) を原料として、下記の工程 a によって製造することができる。  
工程 a

## [0098]

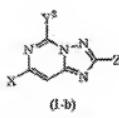
## [化68]

## [0097]

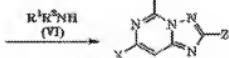
(In the formula, Y2, X, and Z are respectively same meaning as the above mentionings) as raw material.  
Process a

## [0098]

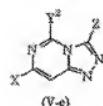
## [COMPOUND 68]



または



(I-a)



(V-c)

## [0099]

(式中、X、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および Y<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I-b) または 化合物 (V-c) を、適当な溶媒中 (適当な溶媒

## [0099]

(In the formula, X, Z, R1, R2, and Y2 are respectively same meaning as the above mentionings)

A compound (I-b) or a compound (V-c) is made to react with the compound (VI) of 1-20 equivalence expressed with R1R2 NH (R1 and

としては前記工程1における適当な塩基と同様のものが挙げられる)、必要により1~20当量の適当な塩基(適当な塩基としては前記工程1における適当な塩基と同様のものが挙げられる)の共存下、0~200°Cで5分~48時間、1~20当量のR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物(VI)またはその塩(化合物(VI)の塩としては、化合物(Va)および化合物(Vb)の塩と同様のものが挙げられる)と反応させることで、化合物(I-a)を製造することができる。

**[0100]**

化合物(I-a)は、化合物(I)においてYがヒドロキシである化合物(I-c)を原料にして、下記の工程bによって製造することもできる。

工程b

**[0101]**

【化69】

R<sub>2</sub> are respectively same meaning as the above mentionings in the formula) or its salt (as a salt of a compound (VI), the same as the salt of a compound (IVa) and compound (Va) is mentioned), in a suitable solvent (the thing similar as suitable solvent as the suitable solvent in the above-mentioned process 1 is mentioned), in the presence of 1-20 equivalence of a suitable base (the thing similar as a suitable base as the suitable base in the above-mentioned process 1 is mentioned) if necessary, at 0-200 degree C, for 5 minutes - 48 hours. A compound (I-a) can be thus produced.

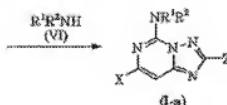
**[0100]**

A compound (I-a) can also be produced by the following process b using the compound (I-c) whose Y is hydroxy in a compound (I) as a raw material.

Process b

**[0101]**

**[COMPOUND 69]**



191021

(式中、X、Z、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ前記と同義であり、Y<sup>3</sup>はハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルオキシンまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシンを表す)

$Y^0$  の定義におけるハロゲンは前記と同義である。 $Y^0$  の定義における置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキルスルホニル部分は前記の低級アルキルスルホニルと同義であり、置換低級アルキルスルホニルオキシの置換基は、置換低級アルキルスルホニルの置換基と同義である。 $Y^0$  の定義における置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシのアリールスルホニル部分は前記のアリールスルホニルと同義であり、置換アリールスルホニルオキシの置換基は、置換アリールスルホニルの置換基と同義である。

191021

(In the formula, X, Z, R1, and R2 are respectively same meaning as the above mentionings.)

Y3 shows halogen, (un)substituted lower alkyl sulfonyloxy, or (un)substituted aryl sulfonyloxy.

Halogen in a definition of Y3 is a same meaning as the above mentioning.

The lower alkyl sulfonyl part of (un)substituted lower alkyl sulfonyloxy in a definition of Y3 is the same as an above-mentioned lower alkyl sulfonyl.

The substituent of a substituted lower alkyl sulfonyloxy is the substituent and the same meaning of a substituted lower alkyl sulfonyl.

The aryl sulfonyl part of (un)substituted aryl sulfonyloxy in a definition of Y3 is the same as an above-mentioned aryl sulfonyl.

The substituent of a substituted aryl sulfonyloxy, is the same as the substituent of a substituted aryl sulfonyl.

## [0103]

化合物(I-c)を、公知の方法[例えば、新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応(I)、373頁(丸善)(1977年)]またはそれに準じて、ハログン化またはスルホン酸エステル化し、化合物(I)においてYがハログン、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシである化合物(I-bb)を製造することができる。

## [0104]

その後、前記工程aに準じて、化合物(I-bb)に化合物(VI)またはその塩を反応させることで、化合物(I-a)を製造することができる。化合物(I)のうち、YがNH<sub>2</sub>である化合物(I-aa)は、工程1～4もしくは工程a、bで得られる化合物(I-a)のうちR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が同時に水素ではない化合物を原料にして下記の工程cの変換を行うことによっても製造することができる。

## [0105]

## 工程c

化合物(I-a)のうちR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が同時に水素ではない化合物を用いて、文献記載の方法[プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、309頁(ウィリー・インターナショナル・出版(WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION)、1991年)]またはそれに準じて、化合物(I-aa)

## [0103]

Halogenation or sulfone acid esterification of the compound (I-c) is carried out by or according to the well-known method [For example, New Experimental Chemistry Seminar 14, synthesis and reaction (I) of organic compound, 373 pages(Maruzen Co., Ltd.) (1977)]. The compound (I-bb) whose Y is halogen, (un)substituted lower alkyl sulfonyloxy, or (un)substituted aryl sulfonyloxy in a compound (I) can be produced.

## [0104]

After that, according to above-mentioned process, a compound (VI) or an its salt is made to react to a compound (I-bb). A compound (I-a) can be thus produced.

The compound (I-aa) whose Y is NH<sub>2</sub> among compounds (I) can be also produced by carrying out conversion of the following process c using the compound R1 and whose R2 are not hydrogen simultaneously as a raw material among the compounds (I-a) obtained by the processes 1-4 or the processes a and b.

## [0105]

## Process c

The compound R1 and whose R2 are not hydrogen simultaneously among compounds (I-a) is used. A compound (I-aa) can be produced by or according to a method given in reference [PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS), 309 page, WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION, 1991].

を製造することができる。

## [0106]

工程 c の原料化合物としては、化合物 (I-a) において  $R^1$  と  $R^2$  が同一または異なって、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニルまたはトリ低級アルキルシリルを表すか、 $R^1$  および  $R^2$  が隣接する窒素原子と一緒にになってフタルイミドまたは、式 (VII)

## [0106]

As the raw material compound of process c, in a compound (I-a), the compound in which  $R^1$  and  $R^2$  are same or different, and are hydrogen, hydroxy, (un)substituted lower alkenyl, a (un)substituted lower alkanoyl, (un)substituted aroyl, (un)substituted aralkyl, a (un)substituted lower alkoxy carbonyl (un)substituted aryloxy carbonyl or a tri lower alkyl silyl.

Or the compound in which  $R^1$  and  $R^2$  become together with a adjacent nitrogen atom, and form phthalimide, or form The group expressed with formula (VII)

## [0107]

## [0107]

## [化70]

## [COMPOUND 70]



## [0108]

(式中、n は 1~3 の整数を表す) で表される基を形成する化合物 (但し、 $R^1$  と  $R^2$  は同時に水素ではない) 等が挙げられる。また、化合物 (II)、化合物 (IV)、化合物 (V) において、上記の工程 a、b、c と同様の反応を行い、化合物 (II)、化合物

## [0108]

(In the formula, n expresses the integer of 1-3) (However,  $R^1$  and  $R^2$  are not hydrogen simultaneously) is mentioned.

Moreover, in a compound (II), a compound (IV), and a compound (V), the similar reaction as the above-mentioned processes a, b, and c is performed. Y of a compound (II), a compound (IV), and a compound (V) is converted. It guided to the new compound (II), the compound (IV).

(IV)、化合物 (V) の Y を変換して新たな化合物 (II)、化合物 (IV)、化合物 (V) に導いた後に、工程 1、工程 2、工程 3、工程 4 を行い、所望の化合物 (I) を製造することもできる。

## [0109]

## 製造法 2

化合物 (I) の中で Y が  $NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (I-a) は、上記製造法 1 による方法の他、工程 1 で得られる化合物 (IV) のうち、Y が  $NR^1R^2$  (式中、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ前記と同義である) もしくはヒドロキシでない化合物 (IV-b) から、次の反応工程に従い製造することができる。

## [0110]

## 【化 7 1】

and the compound (V). The process 1, the process 2, the process 3, and the process 4 are performed. A desired compound (I) can also be produced.

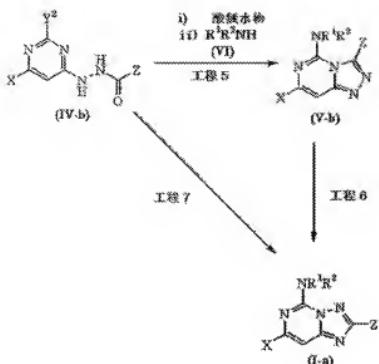
## [0109]

## Manufacturing method 2

The compound (I-a) whose Y is  $NR^1R^2$  ( $R^1$  and  $R^2$  are respectively same meaning as the above mentionings in the formula) in a compound (I) can be produced according to the method by the above manufacturing method 1. Also according to the following reaction process, it can produce from the compound (IV-b) whose Y is not  $NR^1R^2$  ( $R^1$  and  $R^2$  are respectively same meaning as the above mentionings in the formula) or hydroxy among the compounds (IV) obtained by the process 1.

## [0110]

## [COMPOUND 71]



## 【0111】

(式中、X、Z、Y<sup>2</sup>、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ前記と同義である)

## Process 5

化合物(IV-b)を無溶媒もしくは適当な溶媒中、1~10 当量の適当な酸無水物で、通常 0~200°C で 5 分~48 時間処理した後、1~100 当量の化合物(VI)またはその塩と、必要に応じて 0.1~10 当量の適当な塩基の存在下、通常-15~100°C で 1 分~48 時間反応させることにより、化合物(V-b)を製造することができる。

## 【0112】

適当な溶媒としては、特に限定されないが、例えばベンゼン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリ

## 【0111】

(In the formula, X, Z, Y<sup>2</sup>, R<sub>1</sub>, and R<sub>2</sub> are respectively same meaning as the above mentionings)

## Process 5

The compound (IV-b) was usually processed for 5 minutes to 48 hours at 0-200 degree C by the 1-10 equivalence suitable acid anhydride in absence of solvent or the suitable solvent. It is made to react with a 1-100 equivalence compound (VI) or its salt for 1 minute to 48 hours at -15-100 degree C usually in the presence of a 0.1-10 equivalence suitable base depending on the need. A compound (V-b) can be thus produced.

## 【0112】

It is not limited in particular as suitable solvent. However for example, aromatic hydrocarbon-type solvent, such as aliphatic hydrocarbon solvent, such as a pentane, a hexane, and a cyclohexane, benzene, toluene, and a xylene, tetralin, a diphenylether, an ethyl acetate, a methylene chloride, chloroform, dichloroethane,

ン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ビリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられる、これらを単独もしくは混合して用いることができる。

## [0113]

適当な酸無水物としては、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物等が挙げられる。適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ビリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の有機金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化

carbon tetrachloride, a pyridine, acetonitrile, a N, N dimethylformamide, n, N-dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, a 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, a dimethyl sulfoxide, a sulfolane, a dimethyl sulfone, tetra hydrofuran, dioxane, a dimethoxyethane, an ethylene glycol dimethyl ether, acetic acid, a propionic acid, a trifluoroacetic acid, a dichloroacetic acid, a methane sulfonic acid, etc. are mentioned. These can be used alone or as mixture.

## [0113]

As a suitable acid anhydride, a trifluoromethane sulfonic acid anhydride, a trifluoroacetic acid anhydride, acetic anhydride, a methane sulfonic acid anhydride, a benzenesulfonic acid anhydride, etc. are mentioned.

As a suitable base, organic bases, such as trimethylamine, a triethylamine, a tributylamine, a diisopropyl ethylamine, DBU, a pyridine, and N-methyl morpholine, organometallic salts, such as a sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, lithium diisopropyl amide, and n-butyl lithium, inorganic bases, such as sodium carbonate, potassium carbonate, a cesium carbonate, sodium hydrogencarbonate, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and a calcium hydroxide, metal hydrides, such as sodium hydride, a potassium hydride, and a calcium hydride, etc. are mentioned.

ナトリウム、水素化カリウム、  
水素化カルシウム等の金属水素  
化物等が挙げられる。

## 【0114】

工程 6

化合物(V-b)を用い、工程3と同  
様の操作を行うことにより、化  
合物(I-a)を製造することができ  
る。

## 【0115】

化合物(I-a)は、化合物(IV-b)  
から一工程で、中間体を単離す  
ることなく製造することもでき  
る。

工程 7

化合物(IV-b)を適当な溶媒中、1  
～10 当量の適当な脱水縮合剤、  
適当な酸無水物、適当な酸塩化  
物または適当なルイス酸で、無  
溶媒もしくは適当な溶媒中、通  
常 0～250°C、好ましくは 80～  
250°Cで、5 分～48 時間処理し  
た後、1～100 当量の化合物(VI)  
またはその塩と、必要に応じて、  
0.1～10 当量の適当な塩基の存  
在下、通常 -15～100°Cで 1 分～  
48 時間反応させ。その後、必要  
に応じて、0.1～10 当量の適当  
な塩基の存在下、0～200°Cで 5  
分～48 時間処理することによ  
り化合物(I-a)を製造すること  
ができる。

## 【0116】

適当な脱水縮合剤としては、五  
酸化二リン、ポリリン酸、ポリ  
リン酸エチルエステルまたはポ  
リリン酸トリメチルシリルエス  
テル等が挙げられる。適当な酸  
無水物としては、トリフルオロ

## 【0114】

Process 6

The similar operation as a process 3 is performed using a compound (V-b). A compound (I-a) can be thus produced.

## 【0115】

A compound (I-a) can also be produced, without isolating an intermediate from a compound (IV-b) in one process.

Process 7

Compound (IV-b) is processed in a suitable solvent, by a 1-10 equivalence suitable dehydration agent, a suitable acid anhydride, suitable acid chloride, or a suitable Lewis' acid. In absence of solvent or suitable solvent, usually 0-250 degree C, preferably 80-250 degree C, 5 minutes to 48 hours. It is made to react with a 1-100 equivalence compound (VI) or an its salt for 1 minute to 48 hours at -15-100 degree C usually in the presence of a 0.1-10 equivalence suitable base depending on the need.

After that, it processes for 5 minutes to 48 hours at 0-200 degree C in the presence of a 0.1-10 equivalence suitable base depending on the need. A compound (I-a) can be thus produced.

## 【0116】

As a suitable dehydration agent, diphosphorus pentaoxide, poly phosphoric acid, poly phosphoric acid ethyl ester, or poly phosphoric acid trimethyl silyl ester is mentioned.

As a suitable acid anhydride, a trifluoromethane sulfonic acid anhydride, a trifluoroacetic acid anhydride, acetic anhydride,

メタンスルホン酸無水物、トリフルオロ酢酸無水物、無水酢酸、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物またはフルオロスルホン酸無水物などが挙げられ、適当な酸塩基化物としてはジエチルリン酸クロリド、ベンゼンスルホン酸クロリド、p-トルエンスルホン酸クロリド、p-ブロモベンゼンスルホン酸クロリド、p-メトキシベンゼンスルホン酸クロリドまたはメタンスルホン酸クロリド等が挙げられ、適当なルイス酸としては、塩化アルミニウム、四塩化チタン、二塩化スズまたは二塩化亜鉛等が挙げられる。

## 【0117】

適当な溶媒としては、特に限定されないが、例えばベンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ビリジン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、酢酸、ブロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられ、これらを単独もしくは混合して用いるこ

a methane sulfonic acid anhydride, a benzenesulfonic acid anhydride, or a fluoro sulfonic acid anhydride is mentioned. As suitable acid chloride, diethyl phosphoric acid chloride, a benzenesulfonic acid chloride, p-toluene sulfone acid chloride, p-bromobenzene sulfonic acid chloride, p-methoxybenzene sulfonic acid chloride or a methane sulfonic acid chloride are mentioned. As a suitable Lewis' acid, aluminum chloride, titanium tetrachloride, a tin dichloride, or dichloride zinc is mentioned.

## [0117]

It is not limited in particular as suitable solvent. However, for example, aliphatic hydrocarbon solvent, such as a pentane, a hexane, and a cyclohexane, aromatic hydrocarbon-type solvent, such as benzene, toluene, and a xylene, tetralin, a diphenylether, an ethyl acetate, a methylene chloride, chloroform, dichloroethane, carbon tetrachloride, a pyridine, acetonitrile, a N,N dimethylformamide, N,N dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, a 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, dimethyl sulfoxide, a sulfolane, a dimethyl sulfone, tetrahydrofuran, dioxane, a dimethoxyethane, an ethylene glycol dimethyl ether, acetic acid, a propionic acid, a trifluoroacetic acid, a dichloroacetic acid, a methane sulfonic acid, etc. are mentioned. These can be used alone or as mixture.

とができる。

## [0118]

1~100当量の化合物(VI)またはその塩と通常-15~100°Cで1分~48時間反応させる際に必要に応じて添加される適当な塩基および0~200°Cで5分~48時間処理する際の適当な塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブチキシド、ナトリウムtert-ブチキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム等の有機金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物等が挙げられる。

## [0119]

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、特に単離することなく次の反応に供することも可能である。化合物 (IVa) の塩または化合物 (Va) の塩を得たとき、化合物 (IVa) または化

## [0118]

As the suitable base added depending on the need when it is made to react with a 1-100 equivalence compound (VI) or an its salt for 1 minute to 48 hours at -15-100 degree C usually, as the suitable base at the time of reaching and processing for 5 minutes to 48 hours at 0-200 degree C, organic bases, such as trimethylamine, a triethylamine, a tributylamine, a diisopropyl ethylamine, DBU, a pyridine, and N-methyl morpholine, organometallic salts, such as a sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, lithium diisopropyl amide, and n-butyl lithium, metal hydrides, such as inorganic bases, such as sodium carbonate, potassium carbonate, a cesium carbonate, sodium hydrogencarbonate, lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, and a calcium hydroxide, sodium hydride, a potassium hydride, and a calcium hydride, etc. are mentioned.

## [0119]

The intermediate and the target compound in an above manufacturing method can be isolate-and-purified by being subjected to the purification method usually used in organic synthesis chemistry, for example, filtration, extraction, washing, dry, concentration, recrystallization, various column chromatography, etc.

Moreover an intermediate is provided for following reaction without isolating especially. When it wants to acquire the salt of a compound (IVa), or the salt of a compound (Va), what is sufficient is just to purify as it is, when a compound (IVa) or a compound (Va) is obtained

合物 (Va) が塩の形で得られる場合にはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には、通常の方法により、すなわち化合物 (IVa) または化合物 (Va) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、所望の酸を添加し塩を形成させ単離精製すればよい。

#### [0120]

また、化合物 (IVa) および化合物 (Va) ならびにそれらの塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に含まれる。化合物 (IVa) および化合物 (Va) の中には、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

#### [0121]

以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

#### [0122]

#### 【実施例】

##### 実施例 1

2-アミノ-6-クロロ-4-(2-(2-フロイルヒドラジノ))ピリミジン

##### 【化合物 (IV-1)】

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン 500 g (305 mol) をジメチルスルホキシド (DMSO) 2.5 L に溶解させ、攪拌している中に 2-フロイックヒドラジド (III-1)

by the salt form. Moreover when obtained in a free form, a usual method (IVa), i.e., compound, or a compound (Va) is dissolved or suspended in suitable solvent.

A desired acid is added and a salt is made to form. What is sufficient is just to isolate-and-purify.

#### [0120]

Moreover, a compound (IVa), compounds (Va), and those salts may exist in the form of the addition product with water or various solvent.

However, these addition product is also included by this invention.

Some in which stereoisomers, such as optical isomers, may exist are also in a compound (IVa) and a compound (Va).

However, this invention includes all isomers made and those mixtures including these.

#### [0121]

Hereafter, an Example more specifically explains this invention.

However, this invention is not limited to these Examples at all.

#### [0122]

#### 【Example】

##### Example 1

2-amino-6-chloro-4-(2-(2-furoyl hydrazino))pyrimidine [a compound (IV-1)]

Dimethyl sulfoxide (DMSO) 2.5L is made to dissolve 2-amino-4,6-dichloro pyrimidine 500g (305 mol).

2-“flioic” hydrazide (III-1) 475g (3.77 mols) and potassium tert-butoxide 710g (6.33 mol) are added to the inside stirred.

It stirred for 2 hours at 30 degree C.

Acetic acid 362 mL (6.33 mol) is added after

475 g (3.77mol)、カリウム tert-ブトキシド 710 g (6.33 mol) を添加し、30°Cにて2時間攪拌した。反応終了後に酢酸 362 mL (6.33 mol) を加え、室温にて30分間攪拌した後、水 2.5 L を加え。室温にて2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 2.6 L で洗浄後、減圧乾燥を行うことで化合物 (IV-1) 741 g (収率 97%) を得た。

#### 【0123】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.29 (1H, brs), 8.98 (1H, brs), 7.83 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 0.9, 3.3 Hz), 6.56 (2H, brs), 5.72 (1H, brs).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 166.1, 162.9, 158.9, 157.6, 146.1, 145.8, 114.7, 111.9, 90.2.  
MS (SIMS) m/z = 256, 254 (M<sup>+</sup>1), C<sub>9</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> = 253.

#### 【0124】

##### 実施例 2

5-アミノ-7-クロロ-3-(フラン-2-イル) [1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン [化合物 (V-1)]  
実施例 1 で得られる化合物 (IV-1) をトリフルオロ酢酸 40 mL に溶解させ、攪拌している中にトリフルオロマタンスルホン酸無水物 19.8 mL (118 mmol) を滴下した。8時間加熱還流した後、室温にて水 4 mL を加え、氷冷下にて 10 mol/L 水酸化カリウム水溶液 80 mL を攪拌しながら滴下した。更に 10 mol/L 水酸化カリウム水溶液 20 mL を滴下し、反応液の pH

the reaction completion. After stirring 30 minutes at a room temperature, water 2.5L is added. It stirred for 2 hours at the room temperature.

The precipitated crystal is filtered.

After washing by water 2.6L, a drying under reduced pressure is performed. 741g (IV-1) (97% of yields) of compounds was obtained.

#### 【0123】

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):10.29 (1H, brs), 8.98 (1H, brs), 7.83 (1H,d, J = 0.9 Hz) 7.18 (1H, d, J = 3.3 Hz) 6.60 (1H, dd, J = 0.9, 3.3 Hz) 6.56 (2H, brs), 5.72 (1H, brs).  
<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm) : 166.1, 162.9, 158.9, 157.6, 146.1, 145.8, 114.7, 111.9, 90.2.  
MS(SIMS) m/z = 256, 254 (M<sup>+</sup>1), c<sub>9</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> = 253.

#### 【0124】

##### Example 2

5-amino-7-chloro-3-(furan-2-yl) [1, 2, 4]triazolo [4, 3-c] pyrimidine [a compound (V-1)]

Trifluoroacetic acid 40 mL is made to dissolve the compound (IV-1) obtained in Example 1.

Trifluoromethane sulfonic acid anhydride 19.8 mL (118 mmol) was dropped at the inside stirred.

After heat-refluxing for 8 hours, water 4 mL is added at a room temperature. It was dropped, stirring 10mol/L potassium hydroxide aqueous solution 80 mL by ice cooling. Furthermore 10mol/L potassium hydroxide aqueous solution 20 mL is dropped.

pH of reaction solution was set to 7.1. The precipitated crystal is filtered after stirring for ice cooling 3 hours.

A drying under reduced pressure is

を 7.1 とした。氷冷下 3 時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水 350 mL で洗浄後、減圧乾燥を行うことで化合物 (V-1) 8.55 g (収率 77%) を得た。

## [0125]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.04 (1H, dd, J = 0.8, 1.8 Hz), 7.65 (2H, brs), 7.14 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 0.8, 3.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 152.6, 146.1, 145.7, 145.2, 139.5, 136.5, 115.6, 112.2, 95.8.  
MS (EI) m/z = 237, 235 (M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O = 235.

## [0126]

## 実施例 3

5-アミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン [化合物 (I-1)]

実施例 2 で得られる化合物 (V-1) 10.0 g (2.81 mmol) を 1-メチル-2-ピロリドン 40 mL に溶解させ、80°C にて 1 時間攪拌した。反応終了後、室温にて水 200 mL を加え、2 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 50 mL で洗浄した後、減圧乾燥することで化合物 (I-1) 8.02 g (収率 73%) を得た。

## [0127]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.44 (2H, brs), 7.95 (1H, dd, J = 0.7, 1.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz), 7.06 (1H, s), 6.73 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 157.4, 154.9, 149.2,

performed after washing by water 350 mL. 8.55g (V-1) (77% of yields) of compounds was obtained.

## [0125]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm):8.04 (1H, dd, J = 0.8, 1.8 Hz), 7.65 (2H,brs), 7.14 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 0.8, 3.5 Hz) 6.78 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz).  
<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm) :152.6, 146.1, 145.7, 145.2, 139.5, 136.5, 115.6, 112.2, 95.8.  
MS(EI) m/z = 237, 235 (M<sup>+</sup>), c9H635ClN5O = 235.

## [0126]

## Example 3

5- amino -7- chloro-2- (furan-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine [a compound (I-1)]

1-methyl-2-pyrrolidone 40 mL is made to dissolve 10.0g (V-1) (2.81 mmol) of the compounds obtained in Example 2.

1 hour stir was carried out at 80 degree C.

Water 200 mL was added at the room temperature after the reaction completion, and it stirred for 2 hours.

The precipitated crystal is filtered.

It dries under reduced pressure, after washing by water 50 mL. 8.02g (I-1) (73% of yields) of compounds was obtained.

## [0127]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):8.44 (2H, brs), 7.95 (1H, dd, J = 0.7, 1.8Hz) 7.21 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz) 7.06 (1H, s), 6.73 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz).  
<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm) :157.4, 154.9, 149.2, 147.7, 146.0, 145.6, 113.5, 112.9, 97.3.  
MS(EI) m/z = 237, 235 (M<sup>+</sup>), c9H635ClN5O =

147.7, 146.0, 145.6, 113.5, 235.  
112.9, 97.3.

MS (EI) m/z = 237, 235 (M<sup>+</sup>).  
C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O = 235.

## [0128]

## 実施例4

5-アミノ-7-クロロ-2-(フuran-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] ピリミジン [化合物 (I-1)]

五酸化ニリン 224 mg (791 mmol) とビストリメチルシリルエーテル 336 mL (1.58 mmol)、キシレン 100 mL の混合物を 90°C で 2 時間攪拌した。これに実施例 1 で得られる化合物 (IV-1) 100 g (3.95 mmol) を 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 500 mL に溶解させた溶液を、90°C で 30 分かけて滴下した。反応物を 130°C で 3 時間攪拌した後、放冷し氷水 2 L 中に注入し、室温で 2 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、得られた固体を水 300 mL で洗浄した後、50°C で 8 時間減圧乾燥し、化合物 (I-1) 70.1 g (収率 76%)を得た。

## [0129]

## 実施例5

4,6-ジクロロ-4-(2-(2-フロイルヒドラジノ))ピリミジン [化合物 (IV-2)]

2,4,6-トリクロロピリミジン 100 g (545 mmol) を N,N-ジメチルアセトアミド 500 mL に溶解させ攪拌している中に、2-フロイックヒドラジド (III-1) 140 g (1.11 mol) を添加し、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後に水 2 L を 1 時間かけて滴下

## [0128]

## Example 4

5- amino -7- chloro-2- (furan-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine [a compound (I-1)]

224 mg (791 mmol) of diphosphorus pentaoxide and the mixture of bis(trimethylsilyl) ether 336 mL (1.58 mmol) and xylene 100 mL were stirred for 2 hours at 90 degree C.

The solution which dissolves 100g (3.95 mmol) of the compound (IV-1) obtained in Example 1,3- dimethyl-2-imidazolidinone 500 mL was dropped at this at 90 degree C for 30 minutes.

It cools, after stirring a reaction material for 3 hours at 130 degree C. It injects in water with ice 2L.

It stirred for 2 hours at the room temperature. Precipitated solid is filtered.

After washing obtained solid by water 300 mL, it dries under reduced pressure for 8 hours at 50 degree C.

70.1g (I-1) (76% of yields) of compounds was obtained.

## [0129]

## Example 5

6- dichloro -4 [ 4 and ] (2- (2-furoyl hydrazino)) pyrimidine [a compound (IV-2)]

N, N- dimethylacetamide 500 mL is made to dissolve 2,4,6-trichloro pyrimidine 100g (545 mmol). 2- "floc" hyrazide (III-1) 140g (1.11 mols) is added while stirring.

It stirred for 4 hours at the room temperature. Water 2L is dropped after the reaction completion for 1 hour.

It stirred for 2 hours at the room temperature. The precipitated crystal is filtered.

After washing by water 500 mL, a drying under reduced pressure is performed. 129g (IV-

し、室温にて2時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水500mLで洗浄後、減圧乾燥を行うことで化合物(IV-2)129g(収率81%)を得た。

## [0130]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.71 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 7.92 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.68 (1H, m), 6.65 (1H, brs).  
MS (EI) m/z = 276, 274, 272 (M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> = 272.

## [0131]

## 実施例6

5,7-ジクロロ-3-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン[化合物(V-2)]  
トルエン10mLにトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.92mL(5.5mmol)を加え攪拌している中に、実施例5で得られる化合物(IV-2)1.00g(3.66mmol)を添加し、70°Cにて3時間攪拌した。冰冷下にて酢酸エチル10mL、水10mLを加えて分液を行い、有機層を減圧濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル4:1→3:1→2:1)で精製し、化合物(V-2)550mg(収率59%)を得た。

## [0132]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.73 (1H, dd, J = 0.7, 1.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz).  
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 151.9, 145.5, 144.4, 138.4, 137.9, 136.0, 117.2, 112.0, 108.5.

## [0130]

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)(delta)(ppm):10.71 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 7.92 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.68 (1H, m), 6.65 (1H, brs).  
MS(EI) m/z = 276, 274, 272 (M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>6</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> = 272.

## [0131]

## Example 6

5,7-dichloro -3- (furan-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [4, 3-c] pyrimidine [a compound (V-2)]  
Trifluoromethane sulfonic acid anhydride 0.92 mL (5.5 mmol) is added to toluene 10 mL. 1.00g (IV-2) (3.66 mmol) of the compounds obtained in Example 5 is added while stirring.

It stirred for 3 hours at 70 degree C.

Ethyl acetate 10 mL and water 10 mL are added by ice cooling, and a dialysis is performed. The organic layer was depressurizingly concentrated.

Column chromatography (hexane:ethyl acetate 4:1 → 3:1 → 2:1) purifies concentration residuum.

550 mg (V-2) (59% of yields) of compounds was obtained.

112.0, 108.5.

MS (EI) m/z = 258, 256, 254  
(M<sup>+</sup>), C<sub>9</sub>H<sub>4</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O = 254.

## [0133]

## 実施例 7

5-アミノ-7-クロロ-3-(フラン-2-イル) [1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン [化合物 (V-1)]  
トルエン 10 mL にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.92 mL (5.5 mmol) を加え攪拌している中に実施例 5 で得られる化合物 (IV-2) 1.00 g (3.66 mmol) を添加し、70°C にて 3 時間攪拌した。冰冷下にて 2 mol/L のアンモニア/メタノール溶液 9.20 mL (18.4 mmol) を 1 時間かけて滴下した後、水 10 mL を加え室温にて 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 2 mL で洗浄後、減圧乾燥を行い、化合物 (V-1) 303 mg (収率 35%) を得た。

## [0134]

## 実施例 8

5-ベンジルアミノ-7-クロロ-3-(フラン-2-イル) [1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン [化合物 (V-3)]  
トルエン 10 mL にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.92 mL (5.5 mmol) を加え攪拌している中に実施例 5 で得られる化合物 (IV-2) 1.00 g (3.66 mmol) を添加し、70°C にて 3 時間攪拌した。冰冷下にてベンジルアミン 2.00 mL (18.3 mmol) を 1 時間かけて滴下した後、水 10 mL を加え室温にて 1 時間攪拌した。分液を行い、有

## [0133]

## Example 7

5- amino -7- chloro -3- (furan-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [4, 3-c] pyrimidine [a compound (V-1)]  
Trifluoromethane sulfonic acid anhydride 0.92 mL (5.5 mmol) is added to toluene 10 mL. 1.00g (IV-2) (3.66 mmol) of the compounds obtained in Example 5 is added while stirring.

It stirred for 3 hours at 70 degree C.

After dropping ammonia / methanol solution 9.20 mL of 2 mol / L (18.4 mmol) by ice cooling for 1 hour, water 10 mL is added. It stirred for 3 hours at the room temperature.

The precipitated crystal is filtered.

A drying under reduced pressure is performed after washing by water 2 mL. 303 mg (V-1) (35% of yields) of compounds was obtained.

## [0134]

## Example 8

5-benzylamino -7- chloro -3- (furan-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [4, 3-c] pyrimidine [a compound (V-3)]  
Trifluoromethane sulfonic acid anhydride 0.92 mL (5.5 mmol) is added to toluene 10 mL. 1.00g (IV-2) (3.66 mmol) of the compounds obtained in Example 5 is added while stirring.

It stirred for 3 hours at 70 degree C.

After dropping benzylamine 2.00 mL (18.3 mmol) by ice cooling for 1 hour, water 10 mL is added. 1 hour stir was carried out at the room temperature.

A dialysis is performed, and depressurized concentration was performed after washing an organic layer by water 500 mL.  
Column chromatography (hexane:ethyl acetate 10:1->5:1->2:1->1:1) purifies concentration residuum.

機器を水 500 mL で洗浄した後、減圧濃縮を行った。濃縮残

943 mg (V-3) (79% of yields) of compounds was obtained.

渣をカラムクロマトグラフィー

(ヘキサン : 酢酸エチル 10 : 1  
 → 5 : 1 → 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、化合物 (V-3) 943 mg (収率 79%)を得た。

[0135]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7.95 (1H, dd, J = 0.7, 1.8 Hz), 7.36-7.28 (6H, m), 7.18 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz), 4.64 (2H, brs).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 152.4, 145.9, 145.4, 143.8, 139.5, 137.3, 136.5, 128.4 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 115.6, 112.2, 96.3, 115.6, 112.2, 96.3, 45.3.  
 MS (EI) m/z = 327, 325 (M<sup>+</sup>), C<sub>16</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClN<sub>8</sub>O = 325.

[0135]

1H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm):7.95 (1H, dd, J = 0.7, 1.8 Hz), 7.36-7.28 (6H and m), 7.18 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 0.7, 3.5 Hz) 6.74 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz) 4.64 (2H, brs).  
<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm) : 152.4, 145.9, 145.4, 143.8, 139.5, 137.3, 136.5, 128.4 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 115.6, 112.2, 96.3, 45.3.  
 MS(EI) m/z = 327, 325 (M<sup>+</sup>), c<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>5</sub>CIN<sub>8</sub>O = 325.

[0136]

実施例 9

5-ベンジルアミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン[化合物 (I-2)]

実施例 8 で得られる化合物 (V-3) 48 mg (0.15 mmol) をトルエン 0.50 mL に溶解させ、DBU 0.020 mL (0.15 mmol) を添加し、60°C にて 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、濃縮残渣をメタノール 1.0 mL に溶解させた後、水 1.0 mL を加え冰浴下にて 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 1.0 mL で洗浄後、減圧乾燥を行うことで化合物 (I-2) 33 mg (収率 69%)を得た。

[0136]

Example 9

5-benzylamino -7- chloro-2- (furan-2-yl) [1, 2, 4]triazolo [1,5-c] pyrimidine [a compound (I-2)]

Toluene 0.50 mL is made to dissolve 48 mg (V-3) (0.15 mmol) of the compounds obtained in Example 8.

DBU 0.020 mL (0.15 mmol) is added.

It stirred for 3 hours at 60 degree C.

The reaction mixture is depressurizingly concentrated.

After making methanol 1.0 mL dissolve concentration residuum, water 1.0 mL is added. 1 hour stir was carried out by ice cooling.

The precipitated crystal is filtered.

After washing by water 1.0 mL, a drying under reduced pressure is performed. 33 mg (I-2) (69% of yields) of compounds was obtained.

## [0137]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.30 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 0.7, 1.7 Hz), 7.41-7.21 (5H, m), 7.20 (1H, dd, J = 0.7, 3.3 Hz), 7.08 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J = 1.7, 3.3 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.3 Hz).  
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 156.8, 154.1, 148.2, 145.5, 145.4, 145.2, 138.3, 128.3 (2C), 127.4 (2C), 127.0, 112.7, 112.1, 96.9, 44.0. MS(EI) m/z = 327, 325 (M<sup>+</sup>), C<sub>16</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O = 325.

## [0138]

## 実施例 10

5-ベンジルアミノ-7-クロロ-2-(フuran-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン[化合物 (I-2)]  
トルエン 1.0 L にトリフルオロオルメタンスルホン酸無水物 92.0 mL (547 mmol) を加え 50°C にて攪拌している中に実施例 5 で得られる化合物 (IV-2) 100 g (366 mmol) を添加し、70°C にて 5 時間攪拌した。水冷下にてベンジルアミン 200 mL (1.83 mol) を 1 時間かけて滴下した後、水 1 L を加え室温にて 1 時間攪拌した。分液を行い、有機層を水 500 mL で洗浄した。有機層に DBU 33.0 mL (221 mmol) を添加し、60°C にて 4 時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。濃縮残渣をエタノール 500 mL に溶解させ、水 300 mL を加えて氷冷下にて 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール 300 mL で洗浄後、減圧乾燥を行うことで

## [0137]

1H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 9.30 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 0.7, 1.7 Hz), 7.41-7.21 (5H and m), 7.20 (1H, dd, J = 0.7, 3.3 Hz), 7.08 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J = 1.7, 3.3 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.3 Hz).  
<sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (delta) (ppm): 156.8, 154.1, 148.2, 145.5, 145.4, 145.2, 138.3, 128.3 (2C), 127.4 (2C), 127.0, 112.7, 112.1, 96.9, 44.0. MS(EI) m/z = 327, 325 (M<sup>+</sup>), C<sub>16</sub>H<sub>12</sub><sup>35</sup>ClN<sub>5</sub>O = 325.

## [0138]

## Example 10

5-benzylamino-7-chloro-2-(furan-2-yl)[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine [a compound (I-2)]  
Trifluoromethane sulfonic acid anhydride 92.0 mL (547 mmol) is added to toluene 1.0L. 100g (IV-2) (366 mmol) of the compounds obtained in Example 5 is added to the inside stirred at 50 degree C.

It stirred for 5 hours at 70 degree C.

After dropping benzylamine 200 mL (1.83 mol) by ice cooling for 1 hour, water 1L is added. 1 hour stir was carried out at the room temperature.

The dialysis was performed and the organic layer was washed by water 500 mL. DBU33.0 mL (221 mmol) is added to an organic layer.

The reaction mixture was depressurizingly concentrated after stirring for 4 hours at 60 degree C.

Ethanol 500 mL is made to dissolve concentration residuum.

Water 300 mL was added and it stirred for 3 hours by ice cooling.

The precipitated crystal is filtered.

After washing by ethanol 300 mL, a drying under reduced pressure is performed. 83.5g (I-2) (69% of yields) of compounds was obtained.

化合物 (I-2) 83.5 g (収率 69%)  
を得た。

## 【0139】

## 実施例 11

5-アミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル) [1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン [化合物 (I-1)]  
ボリリン酸 5.0 mL に実施例 9 または 10 で得られる化合物 (I-2) 1.00 g (3.07 mmol) を加え、80°C にて 5 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、水 5 mL で洗浄した。固体をトルエン 10mL に懸濁させ、60°C にて 1 時間攪拌した。懸濁液を室温まで放冷した後、固体を濾取し、トルエン 2 mL で洗浄後、減圧乾燥を行うことで、化合物 (I-1) 520 mg (収率 67%) を得た。

## 【0139】

## Example 11

5- amino -7- chloro-2- (furan-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine [a compound (I-1)]  
1.00g (I-2) (3.07 mmol) of the compounds obtained in Examples 9 or 10 is added to poly phosphoric acid 5.0 mL. It stirred for 5 hours at 80 degree C.

Precipitated solid is filtered.

It washed by water 5 mL.

Toluene 10 mL is made to suspend solid.

1 hour stir was carried out at 60 degree C. Solid is filtered after cooling a suspension to a room temperature.

After washing by toluene 2 mL, a drying under reduced pressure is performed. 520 mg (I-1) (67% of yields) of compounds was obtained.

## 【0140】

## 実施例 12

5-アミノ-7-クロロ-2-(フラン-2-イル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン [化合物 (I-1)]  
1 L ナスフラスコにスルホラン 500 mL を加え、約 50°C で攪拌しながら、五酸化二リン 123 g (433 mmol) を加え、五酸化二リン/スルホラン懸濁液を調製した。

## 【0140】

## Example 12

5- amino -7- chloro-2-(furan-2-yl) [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine [a compound (I-1)]

Sulfolane 500 mL is added to 1L Flask. 123g (433 mmol) of diphosphorus pentaoxide is added, stirring at about 50 degree C. Diphosphorus pentaoxide / sulfolane suspension was prepared.

## 【0141】

10 L 四径フラスコに、実施例 1 で得られる化合物 (IV-1) 100 g (394 mmol) とスルホラン 1000 mL を加え 120°C に加熱し、化合物 (IV-1) を溶解させた。これに、上記の五酸化二リン/スルホラン懸濁液(約 50°C に加温して使用)をゆっくり添加した後、

## 【0141】

100g (IV-1) (394 mmol) of the compounds obtained in Example 1 and sulfolane 1000 mL are added to the diameter flask of 10L 4. It heats at 120 degree C.

The compound (IV-1) was made to dissolve.

After adding slowly above-mentioned diphosphorus pentaoxide / sulfolane suspension (it heats and uses about 50 degree C) to this, it stirred for 2 hours at 120-130

120～130°Cで2時間攪拌した。反応溶液を50°Cになるまで放冷し、水50mLをゆっくり滴下した。次いで、水3150mLを加え、室温で約2時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水400mLで洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥することにより、化合物(I-1)78.2g(収率84%)を得た。

[0142]

degree C.

The reaction solution is cooled until it becomes 50 degree C.

Water 50 mL was dropped slowly.

Subsequently, water 3150 mL is added. The precipitated crystal is filtered after stirring for about 2 hours at a room temperature.

It washed by water 400 mL.

By drying under reduced pressure the obtained crystal, 78.2g (I-1) (84% of yields) of compounds was obtained.

[0142]

## 【発明の効果】

本発明により、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を示し、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に対する治療または予防に有用な[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の製造中間体を、安価かつ大量に製造するための製造法が提供される。

## [EFFECT OF THE INVENTION]

The manufacturing method for producing the intermediate for production of a [1, 2, 4] triazolo [1,5-c] pyrimidine derivative which shows an adenosine A2A receptor antagonism and is useful for the treatment or the prevention for various diseases (for example, Parkinson's disease, senile dementia or depression etc.) originating in the hyperactivity of an adenosine A2A receptor, cheaply and in large quantities is provided by this invention.

## DERWENT TERMS AND CONDITIONS

*Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.*

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our home page:

"WWW.DERWENT.CO.UK" (English)

"WWW.DERWENT.CO.JP" (Japanese)